



La fonction neuromusculaire dans les maladies chroniques : évaluation, impact clinique et réentraînement

Damien Bachasson

► To cite this version:

Damien Bachasson. La fonction neuromusculaire dans les maladies chroniques : évaluation, impact clinique et réentraînement. Médecine humaine et pathologie. Université de Grenoble, 2012. Français. NNT : 2012GRENS037 . tel-00849141

HAL Id: tel-00849141

<https://theses.hal.science/tel-00849141>

Submitted on 30 Jul 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Mouvement et Comportement pour la Santé et l'Autonomie**
Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

« **Damien BACHASSON** »

Thèse dirigée par « **Bernard WUYAM** » et « **Samuel VERGES** »

préparée au sein du **Laboratoire Hypoxie-Physiopathologie (HP2), INSERM U1042, Grenoble, France**

dans l'**École Doctorale Ingénierie pour la santé, la cognition, et l'environnement (EDISCE)**

LA FONCTION NEUROMUSCULAIRE DANS LES MALADIES CHRONIQUES: EVALUATION, IMPACT CLINIQUE ET REENTRAINEMENT

Thèse soutenue publiquement le « **13 décembre 2012** », devant le jury composé de :

M. Didier SAEY

PU, Université Laval, Canada

Rapporteur

M. Maurice HAYOT

PU-PH, Université Montpellier I

Rapporteur

M. Guillaume MILLET

PU, Université de Lyon Saint-Etienne

Membre

M. Jean-Louis PEPIN

PU-PH, Université Joseph Fourier Grenoble I

Membre

Mme Emmeline LAGRANGE

MCU-PH, Université Joseph Fourier Grenoble I

Membre Invité

M. Bernard WUYAM

MCU-PH-HDR, Université Joseph Fourier Grenoble I

Directeur

M. Samuel VERGES

CR-INSERM-HDR, Université Joseph Fourier Grenoble I

Directeur



REMERCIEMENTS

J'exprime mes plus sincères remerciements...

*A **Samuel Vergès**, pour m'avoir accueilli la première fois au laboratoire il y a 5 ans déjà...pour m'avoir donné l'opportunité de participer à cette aventure...m'avoir transmis ta passion pour la recherche...pour tous tes enseignements sur la production scientifique, la rigueur et la productivité en générale...pour ton mode encadrement laissant une grande place à l'autonomie d'où on ressort toujours grandi...mais qui sait toujours se resserrer lorsque c'est nécessaire.*

*A **Bernard Wuyam**, pour m'avoir également ouvert les portes du laboratoire...pour avoir assuré la surveillance médicale de toutes nos explorations chez le sujet sain et le patient... pour ta disponibilité et pour avoir partagé avec moi ta passion pour la recherche clinique...au service des patients.*

*A **Didier Saey et Maurice Hayot**, pour avoir d'accepter d'expertiser ce travail et avoir permis d'en améliorer le contenu.*

*A **Guillaume Millet**, pour avoir accepté de faire partie de mon jury...pour ton soutien au cours de ce travail...pour ta disponibilité...pour toutes les discussions enrichissantes et collaborations que nous avons eu et qui m'ont été d'une aide précieuse.*

***Jean-Louis Pépin**, pour avoir accepté de faire partie de mon jury et pour ton aide au recrutement de patients avec **Renaud Tamisier** dans le service d'exploration fonctionnelle respiratoire du CHU de Grenoble.*

***Emmeline Lagrange**, qui a rendu possible avec ses collègues du **centre de référence des maladies neuromusculaires Rhône-Alpes**, le recrutement des patients inclus dans les études de ce travail...Merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury.*

*A **Michel Guinot, Anne Favre Juvin**, pour leur rôle majeur recrutement de patients porteurs d'un syndrome fibromyalgique ainsi que pour leur intérêt pour nos travaux de recherche et leur soutien.*

Aux autres médecins de l'unité Sport et Pathologies, Catherine Bioteau, Bruno Tollenaere, Likke Tamm Dunand, Eric Bouvat...pour votre sympathie.

*A **Patrice Flore**...pour ton enthousiasme contagieux et ton soutien.*

*A toute l'**équipe technique de l'unité Sport et Pathologies**...pour leur accueil et pour notre collaboration quotidienne.*

*Au personnel du **secrétariat de l'unité Sport et Pathologies**...A **Dominique Roux**.*

*A **Patrick Levy**, pour nous avoir accordé sa confiance lors de la définition de ce projet de thèse.*

*A **Caroline Maindet-Dominici** et à ses collègues du **centre de la douleur du CHU de Grenoble**...avec qui j'ai eu le plaisir de travailler autour du syndrome fibromyalgique.*

*A **tous les sujets témoins et tous les patients** qui ont accepté de participer à nos protocoles de recherche.*

*A **Leonard Féasson, Cyrille Bankolé et John Temesi**...pour nos échanges et notre collaboration autour de nos travaux sur les maladies neuromusculaire.*

*A **Jean-Yves Bouchet** et à toute l'**équipe kiné de rhumatologie**...avec qui j'ai eu le plaisir de travailler durant ma première année de thèse...merci pour votre soutien et pour votre souplesse.*

*Aux **stagiaires** qui m'ont assisté pendant la réalisation des études de ce travail...avec une mention spéciale pour les étudiants de l'école de kinésithérapie de Grenoble.*

*A **Jacques Vaillant**... qui m'a permis d'encadrer des mémoires de fin d'étude d'étudiants en kinésithérapie au cours de ces 3 années.*

*Aux doctorants passés et actuels, **Monique Mendelson, Nicolas Decorte, Hugo Nespoulet, Julia Tonini, Matthieu Gruet**...qui ont fait de ces trois années une expérience scientifique et humaine inoubliable.*

*A **Thomas Rupp**...merci pour tes nombreux conseils, nos échanges et ton soutien tout au long de ce travail.*

*A **Sandrine Bouzon** et au reste de l'équipe des **assistants de recherche clinique** ainsi qu'aux **biostatisticiennes** du laboratoire HP2.*

*A **Emmanuel Boissonnier, Edith Revol-Buisson, Remi Périvolas**...pour avoir accueilli et pris en charge certains de patients au sein de votre cabinet **Kinéphysio**.*

*A l'**Association Française pour la Myopathie**, pour son soutien financier sans qui un grand nombre de projets n'aurait pu voir le jour.*

*A l'**Association AGIRàDOM**, pour avoir financé le prêt de cycloergomètres et de Spirotiger® dans le cadre du réentraînement des patients BPCO.*

*A la **Société Française pour l'Etude et le Traitement de la Douleur**, pour avoir contribué au financement de ce travail.*

A ma famille et à mes proches...mes parents, mon frère et ma sœur...pour votre soutien inconditionnel tout au long de mon parcours universitaire.

A ma compagne Elo, pour ta confiance et pour m'avoir aidé à tenir le cap malgré mes absences et mes indisponibilités.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	9
--------------------------	----------

PREMIERE PARTIE : Revue de la littérature	15
--	-----------

1. Fonction neuromusculaire, fatigue et évaluations	16
1.1 A propos du concept de fatigue.....	16
1.2 Fatigue neuromusculaire : définitions et concepts connexes	16
1.3 Motricité volontaire et sites de fatigue potentiels	17
1.4 Exploration de la fonction neuromusculaire	19
1.4.1 Apport de la stimulation électrique dans l'évaluation de la fonction neuromusculaire	20
Fatigue périphérique	20
Fatigue centrale.....	23
1.4.2 Apport de la stimulation magnétique dans l'évaluation de la fonction neuromusculaire	26
1.4.3 Protocole de fatigue et mesure de l'endurance	28
2. Atteintes physiopathologiques de la fonction neuromusculaire	30
2.1 Maladies neuromusculaires.....	30
2.2 Syndrome fibromyalgique (FMS).....	34
2.3 Bronchopneumopathie chronique obstructive	38

DEUXIEME PARTIE : Contribution personnelle	47
---	-----------

1. Objectifs scientifiques, plan de thèse	48
1.1 Publications issues des travaux de thèse	50
1.2 Autres publications en lien avec les travaux de thèse	51
1.3 Communications en lien avec les travaux de thèse	51
2. Méthodologie générale	53
2.1 Anthropométrie	53
2.1.1 Masse grasse corporelle	53
2.1.2 Estimation du volume musculaire du quadriceps	55
2.2 Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR)	57
2.3 Exploration fonctionnelle à l'exercice (EFX)	59
2.3.1 Protocoles d'exercice	59
2.3.2 Mesures du débit ventilatoire et échanges gazeux	60
2.3.3 Electrocardiogramme et pression artérielle	60
2.3.4 Evaluation des symptômes perçus	60
2.3.5 Hématose au repos et au cours de l'exercice	61
Gaz du sang.....	61
2.3.6 Concentration sanguine en lactate	61
2.3.7 Mesure répétée de la capacité inspiratoire	61

2.4	Evaluation de la fonction neuromusculaire	63
2.4.1	Evaluations du quadriceps, QIF test	63
	Dispositif expérimental	63
	Neurostimulation magnétique.....	63
	Vérification de la supramaximalité magnétique.....	65
	Electroneuromyographie de surface (EMG).....	66
	Description du QIF test	66
	Traitements des données.....	67
2.4.2	Evaluations des muscles respiratoires	69
	Pression buccale et nasale.....	69
	Pression gastrique, œsophagienne et transdiaphragmatique.....	69
	Détail du placement des ballons cathéter	70
	Neurostimulation magnétique phrénique et abdominale	72
2.4.3	Entraînement des muscles respiratoires.....	74
2.4.4	Evaluation de l'endurance des muscles respiratoires	76
2.5	Questionnaires	77
2.5.1	Activité physique	77
2.5.2	Qualité de vie : SF-36	77
2.5.3	Dyspnée/qualité de vie : « Chronic respiratory questionnaire » (CRQ)....	78
2.5.4	Fatigue : « Fatigue severity scale » (FSS)	78
2.5.5	Catastrophisme : « Pain catastrophizing scale » (PCS).....	78
2.5.6	Retentissement du syndrome fibromyalgique : « Fibromyalgia impact questionnaire », (FIQ)	79
3.	Résultats et publications	81
3.1	Etude I : Reproductibilité de l'évaluation de la fonction du quadriceps par neurostimulation magnétique <i>via</i> un test incrémental ; effet du sexe.	81
3.2	Etude II : Effet de l'âge et de l'entraînement sur la fatigabilité neuromusculaire périphérique	113
3.3	Etude III : Evaluation de la fonction neuromusculaire chez le patient neuromusculaire	139
	Questionnaires.....	146
	Maximal cycling test.....	147
	<i>QIF test.</i>	148
3.4	Etude IV : Fonction neuromusculaire et tolérance à l'effort dans le syndrome fibromyalgique	173
3.5	Etude V : Fatigue des muscles respiratoires et du quadriceps chez le patient BPCO	203
3.6	Etude VI : Effet de l'entraînement aérobie combiné à un réentraînement spécifique des muscles respiratoires en endurance chez le patient BPCO; Analyse intermédiaire	227
3.6.1	Préambule	227
3.6.2	Matériel et méthodes	228
	Patients	228
	Protocole expérimental	228
	Analyse des données.....	230
	Analyse statistiques	230
3.6.3	Analyse intermédiaire	230
	Evaluation en Pré.....	230

Entraînement	230
Evaluation en Post	232
3.6.4 Discussion	240
TROISIEME PARTIE : Synthèse & perspectives.....	243
BIBLIOGRAPHIE	255
ANNEXES	279
1. Article de revue: Intérêts potentiels et limites des techniques de stimulation magnétique et électrique pour l'évaluation de la fatigue neuromusculaire.	281
2. Commentaire autour de l'efficacité controversée de l'entraînement des muscles respiratoires.	289
3. Questionnaires	291
3.1 Ricci-Gagnon	291
3.2 SF-36	292
3.3 « Fatigue severity scale »	294
3.4 « Pain catastrophizing scale »	295
3.5 « Fibromyalgia impact questionnaire »	296
Liste des figures	298
Liste des abréviations	300

INTRODUCTION

La fonction neuromusculaire est à l'origine de tous mouvements, et par conséquent, de tous comportements. Cette dernière doit permettre la production d'une force suffisante pour exécuter et répéter un mouvement. Ainsi, on peut distinguer les notions de force, d'endurance et de fatigue neuromusculaire. La force musculaire produit une tension aux points d'insertions du muscle (ou d'un groupe de muscles), permettant l'initiation d'un mouvement. La fatigue neuromusculaire peut quant à elle se définir par la diminution réversible des capacités du muscle à produire cette force ou puissance (*i.e.* lors d'un déplacement relatif de segments osseux)([Bigland-Ritchie et al., 1978](#)) au cours de l'exercice pouvant causer la modification, l'arrêt, voire à long terme, l'évitement de l'activité. L'endurance peut se définir comme la capacité à poursuivre une tâche fatigante dans le temps ([Scherrer and Monod, 1960](#)). La diminution de la force et l'exacerbation de la fatigabilité neuromusculaire sont donc fortement impliquées dans l'altération des capacités fonctionnelles et de la tolérance à l'effort dans de nombreuses situations physiopathologiques.

Au sein du muscle, la disponibilité des substrats énergétiques et leur métabolisation, les propriétés intrinsèques de la fibre musculaire et le contenu artériel en O₂ sont autant de facteurs influençant la contractilité musculaire. Les structures spinales et supraspinales peuvent également être impliquées dans la diminution de la production de force *via* une altération de la commande motrice ([Gandevia, 2001](#)). Enfin, l'intégration centrale inconsciente et consciente des afférences musculaires et extra musculaires qui sont associées à l'exercice (*e.g.* peau, articulations, essoufflement) conditionnent la perception des phénomènes de fatigue et de la sensation d'épuisement. La fatigue neuromusculaire a ainsi été décrite comme un phénomène protecteur afin de se préserver d'un déséquilibre de l'homéostasie irréversible, de dysfonctions organiques (particulièrement cérébrales et cardiovasculaires) ou encore, de lésions périphériques exagérées ([Noakes et al., 2004](#)). Il est également important de noter que l'impact psychologique de la sensation de fatigue neuromusculaire peut également avoir des répercussions majeures sur le comportement à court (modification puis arrêt de l'activité) et à long terme (évitement de l'activité).

Les altérations directes (myopathies) ou indirectes de la fonction musculaire (sédentarité, immobilisation, pathologies organiques et/ou métaboliques) impactent sur la fonction du muscle et donc, sur les capacités fonctionnelles du patient ainsi que sur sa qualité de vie et son pronostic. Ainsi, la fatigue induite ou non induite par l'exercice est un symptôme très

fréquemment rapporté dans un grand champ de pathologies chroniques telles que les maladies neuromusculaires (myopathie, neuropathie) et les pathologies impliquant le système cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, hypertension artérielle) et/ou respiratoire (syndromes d'apnée du sommeil, broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)) ([Gosselink et al., 1996](#); [Bernard et al., 1998](#); [Hopkinson et al., 2012](#)). Le symptôme est aussi fréquemment associé aux syndromes idiopathiques de douleurs chroniques accompagnées d'anomalies de la nociception (syndrome fibromyalgique) ([Wolfe and Hauser, 2011](#)). La diminution de la force et l'exacerbation de la fatigue neuromusculaire dans ses aspects périphériques et centraux peuvent donc être considérées comme des facteurs clefs dans l'altération des capacités fonctionnelles et la genèse d'une moindre tolérance à l'effort dans de multiples pathologies. Cependant, les caractéristiques de la fatigue neuromusculaire et son étiologie dans ces différents cadres cliniques ne sont que partiellement comprises.

Le muscle squelettique présente des capacités exceptionnelles pour s'adapter aux perturbations de l'homéostasie engendrées par l'exercice musculaire. La répétition de stress mécaniques, métaboliques et nerveux causés par l'exercice engendre des adaptations au sein même des fibres musculaires (myocytes, mitochondrie) et dans les structures qui lui sont associées (vascularisation, système nerveux) ([Fluck, 2006](#)). Inversement, la diminution de l'activité spontanée causée par une pathologie du muscle (*e.g.* myopathie), de ses structures connexes (*e.g.* tendons, enthèses, articulations, nerfs) ou une défaillance organique (*e.g.* cardiaque, pulmonaire) se traduit le plus souvent par une diminution de sa masse (donc de sa force) et de ses capacités contractiles au cours de l'exercice. Le retentissement des maladies chroniques sur la fonction neuromusculaire combine donc des anomalies musculaires spécifiques à la pathologie et des altérations causées par exemple, par un mode de vie plus sédentaire imposé par les symptômes. Au-delà des capacités contractiles intrinsèques du muscle, la commande motrice, la coordination ainsi que l'intégration centrale (consciente/inconsciente) des afférences musculaires et extra-musculaires associées à l'exercice peuvent également être dégradées et contribuent donc à l'altération du mouvement et des capacités fonctionnelles. En plus de la fatigue qu'il peut induire, l'exercice musculaire est aussi apparu depuis des millénaires comme un moyen thérapeutique pour récupérer une fonction ou organiser des compensations.

L'évaluation de la fonction neuromusculaire chez l'homme apparaît donc comme un enjeu majeur dans la compréhension des phénomènes de faiblesse et de fatigabilité exacerbée dans de nombreuses conditions physiologiques et physiopathologiques. Dans le cadre d'études cliniques interventionnelles, l'existence d'outils d'évaluation fiables est d'une importance cruciale pour disposer de critères de jugement de qualité. Dans ce contexte, la stimulation artificielle s'est révélée être un outil performant pour évaluer *in situ* la fonction musculaire chez l'humain au repos et au cours de l'exercice. Plus spécifiquement, la stimulation magnétique des troncs nerveux périphériques a montré des prédispositions intéressantes pour l'évaluation de la fonction des muscles locomoteurs et respiratoires dans le cadre clinique.

Au cours de ce travail de thèse, nous avons développé et éprouvé des outils d'évaluation de la force et de la fatigue neuromusculaire chez le sujet sain en utilisant notamment la neurostimulation magnétique des troncs nerveux périphériques. Nous avons étudié leurs capacités à détecter des différences liées au sexe, à l'âge et au statut d'entraînement. Dans un second temps nous avons appliqué nos évaluations dans le cadre des maladies neuromusculaires et de syndromes douloureux chroniques pour répondre à des problématiques liées à l'intolérance à l'effort et aux symptômes décrits par ces patients. Chez le patient BPCO, nous avons étudié les phénomènes de fatigue des muscles respiratoires et locomoteurs, leur impact sur la réponse à l'effort ainsi que leurs relations entre eux et avec les symptômes perçus. Nous avons également évalué les effets d'un entraînement spécifique des muscles respiratoires sur ces paramètres.

Ce manuscrit est articulé en trois parties. Dans un premier temps, nous ferons état des connaissances actuelles sur la fatigue neuromusculaire, les mécanismes impliqués dans sa genèse et les outils permettant son exploration, tant sur le plan locomoteur que respiratoire. Nous aborderons ensuite les manifestations de la fatigue neuromusculaire dans des pathologies à point de départ respiratoire (BPCO), musculaire (myopathie), neurologique (polyneuropathie) et douloureux (syndrome fibromyalgique). Nous aborderons également les prises en charge thérapeutiques qui peuvent être envisagées afin d'améliorer les capacités fonctionnelles des patients.

Dans un second temps, nous décrirons notre contribution personnelle aux thématiques étudiées en décrivant les méthodes utilisées existantes et élaborées au cours de ce travail

pour répondre à nos problématiques. Nous décrirons ensuite les projets de recherche qui ont été conduits et les résultats obtenus.

Dans un troisième temps, nous synthétiserons les principaux résultats de nos expérimentations dans le cadre d'une discussion générale portant un regard sur l'ensemble des travaux réalisés. Nous évoquerons également les perspectives de recherche initiées par nos résultats et les applications éventuelles dans le champ clinique.

PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE

1. Fonction neuromusculaire, fatigue et évaluations

1.1 A propos du concept de fatigue

La notion de fatigue est une expression très largement utilisée dans le langage courant. Elle peut tout aussi bien renvoyer à un état de somnolence au repos, une altération des performances cognitives autour d'une tâche intellectuelle, un manque de motivation ou une sensation de douleur musculaire durant des activités physiques de la vie quotidienne. La fatigue est donc un concept généraliste qui peut trouver des origines dans quasiment tous les pans de la physiologie et de la psychologie humaine.

Tout au long de ce travail, nous avons principalement abordé la fatigue au travers de la diminution de la production de force induite par un exercice musculaire, que cette diminution soit liée ou non à une altération des capacités contractiles du muscle.

1.2 Fatigue neuromusculaire : définitions et concepts connexes

La fatigue neuromusculaire combine de façon indissociable une dimension objective physiologique relative à l'adaptation de la fonction neuromusculaire à l'exercice et une dimension subjective relative à la perception de ces altérations ([Gandevia, 2001](#)). La fatigue neuromusculaire peut donc être définie comme une augmentation du coût physiologique et/ou psychologique à la réalisation d'une tâche. Suivant cette pensée, elle a été évoquée comme « une augmentation progressive de l'effort requis pour produire une force désirée suivie d'une incapacité progressive à maintenir cette force de manière continue ou répétée » ([Enoka and Stuart, 1992](#)) que la tâche puisse être maintenue ou non ([Bigland-Ritchie and Woods, 1984](#)). Cette définition suggère qu'une tâche peut être maintenue malgré le développement d'une fatigue à un stade précoce de l'exercice. Ce dernier point introduit le concept de l'endurance qui correspond à la durée pendant laquelle un exercice fatigant peut être poursuivi ([Scherrer and Monod, 1960](#); [Bigland-Ritchie et al., 1978](#)). La notion d'épuisement est généralement utilisée pour désigner l'arrêt de la tâche (« task-failure » chez les anglo-saxons).

1.3 Motricité volontaire et sites de fatigue potentiels

La production volontaire de la force musculaire est l'étape terminale d'une cascade d'événements depuis la planification du mouvement au niveau des centres supérieurs, la génération d'un potentiel d'action depuis le cortex moteur, conduit par les voies motrices descendantes, puis relayé au niveau spinale vers les motoneurones pour être enfin amené jusqu'au muscle. Ainsi, une ou des défaillances à n'importe quels niveaux de cette chaîne peuvent être impliquées dans une diminution de la production de force (voir Figure 1 ci-dessous).

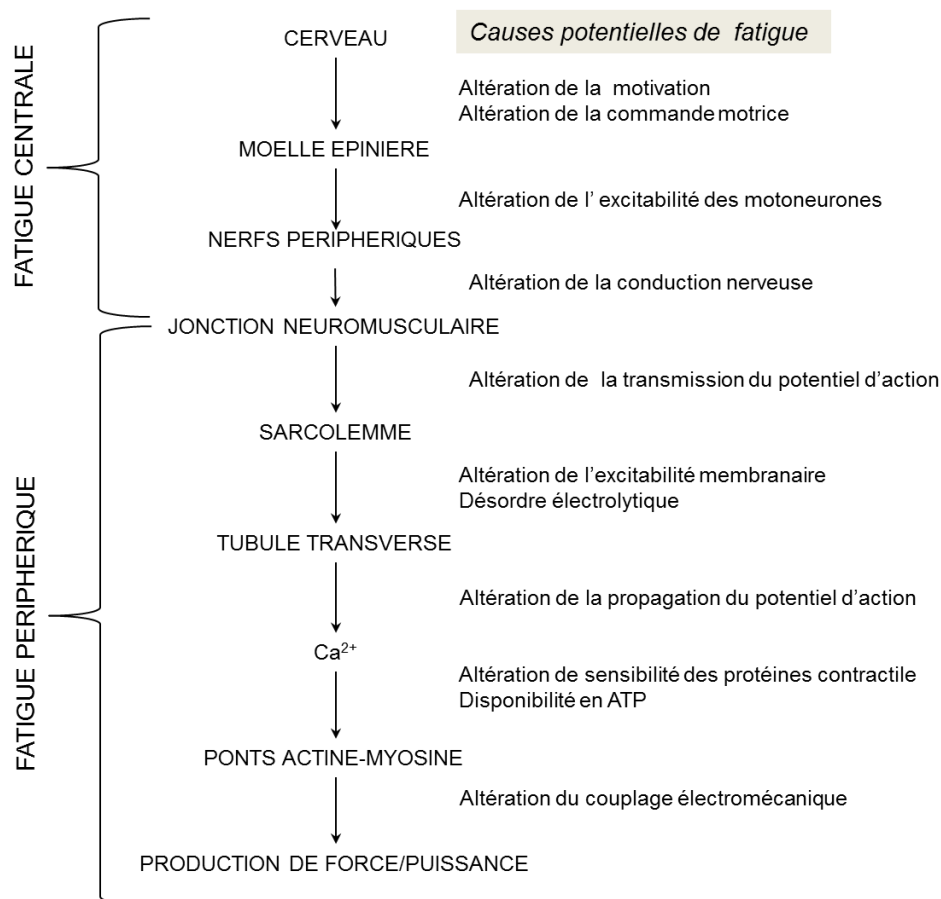


Figure 1. Sites et causes potentiels de fatigue (d'après Edwards et al. (1981)).
Se référer au texte pour plus de détails.

On distingue donc la fatigue centrale si la perte de force trouve son origine en amont de la jonction neuromusculaire et la fatigue périphérique si la perte de force trouve son origine en aval de cette jonction. Le model d'Edwards ne peut à lui seul illustrer la complexité de la fatigue neuromusculaire et beaucoup d'autres ont été présentés depuis. Enoka (2008) a, par exemple, proposé un modèle comportant 10 sites potentiels prenant notamment en compte le transport de l'O₂ et l'influence des afférences musculaires, ligamentaires et articulaires. La résistance d'un muscle à la fatigue est également étroitement liée aux types d'unités motrices qui le constituent et la capacité oxydative des cellules musculaires. Ainsi, un muscle majoritairement constitué d'unités motrices de type lent (*i.e.* motoneurone α et fibre musculaire de type I) est particulièrement résistant à la fatigue tandis qu'un muscle majoritairement constitué d'unités motrices de type rapide (*i.e.* motoneurone α et fibre musculaire de type II) se montre beaucoup plus fatigable (Enoka, 2012). Les mécanismes qui conditionnent le développement de fatigue semblent également fortement dépendre de la nature de la tâche motrice (Enoka, 1995; Sogaard et al., 2006). Indépendamment de la quantité fatigue contractile induite par une tâche motrice, la pénibilité de cette dernière peut influencer la précocité de l'épuisement. Noakes (Noakes, 2011) propose un modèle holistique prenant aussi bien en compte des facteurs comportementaux que physiologiques (*i.e.* centraux et périphériques). Ce modèle du « gouverneur central » place les centres supérieurs au cœur des mécanismes de l'épuisement. La fatigue serait donc un mécanisme protecteur prévenant le déséquilibre de l'homéostasie et des dommages organiques ou périphériques irréversibles. Ce modèle inclue donc tout aussi bien les mécanismes d'anticipation liés à la récompense, la douleur musculaire, l'expérience ou encore la disponibilité en O₂ et en substrats énergétiques. Ces auteurs décrivent ainsi la fatigue comme « la prise de consciences de modifications subconscientes des systèmes de contrôle homéostatique » (St Clair Gibson et al., 2003). La fatigue peut donc être considérer comme une série d'adaptations mis en œuvre dès le début d'une sollicitation du système neuromusculaire avec comme objectif de maintenir le plus longtemps possible le niveau de performance initial. Depuis les travaux princeps de d'Angelo Mosso en 1891 (Di Giulio et al., 2006), l'ensemble de ces concepts et la contribution de la fatigue centrale et périphérique dans les mécanismes de la fatigue et leurs liens avec la tolérance à l'effort sont encore fortement débattus dans la littérature (Marcora, 2008), illustrant l'extrême complexité de la fatigue neuromusculaire.

1.4 Exploration de la fonction neuromusculaire

La nature multidimensionnelle de la fatigue neuromusculaire évoquée précédemment implique nécessairement une multitude de moyens d'évaluations. Il est techniquement difficile de mesurer la fonction neuromusculaire d'un sujet lorsqu'il est en mouvement. Ainsi, il est d'usage d'évaluer la force avant et après une tâche fatigante. Dans la littérature on distingue les évaluations de la fatigue induite par l'activité isolée d'un muscle ou d'un groupe de muscle (*e.g.* contractions répétées des extenseurs du genou ([Katayama et al., 2007](#))) ou par des exercices plus globaux (*e.g.* marche, course ([Racinais et al., 2007](#)), vélo ([Lepers et al., 2000](#)), activités sportives spécifiques ([Millet et al., 2003](#))).

Après un exercice sous-maximale pouvant être conduit pendant un certain temps sans défaillance, l'état de fatigue est souvent objectivé par une diminution de la capacité à générer un niveau de force maximale volontaire ou FMV ([Vollestad, 1997](#)). Le moyen le plus classique est de mesurer la perte de la FMV (le plus souvent selon le mode isométrique) induite par l'exercice au cours d'une contraction maximale volontaire (CMV). Le caractère maximal des CMV est une limite souvent évoquée car les CMV peuvent être très différentes de l'exercice réalisé par le sujet. La mesure de la FMV est également fortement liée à la coopération du sujet ainsi qu'à sa motivation. Bien que les procédures d'évaluation de la FMV soient bien documentées ([Hogrel et al., 2007](#)) et largement utilisées dans les études sur la fatigue ([Vollestad, 1997](#)), la FMV ne permet pas de distinguer les mécanismes centraux et périphériques impliqués dans une diminution de la production de force ([Gandevia, 2001](#)). En effet, une perte de FMV équivalente peut faire intervenir des mécanismes physiologiques de différentes natures. Ainsi, une alternative à la FMV est de mesurer la réponse musculaire induite de façon non invasive par une stimulation artificielle du muscle ou du nerf qui l'innerve ([Merton, 1954](#)). Cette méthode n'étant que l'application *in situ* de la stimulation *in vitro* d'un muscle entier ou d'une fibre isolée bien connue en neurobiologie ([Place et al., 2010](#)). La stimulation des troncs nerveux périphériques, en opposition à la stimulation du muscle (*via* des électrodes de surface), présente l'avantage de recruter toutes les unités motrices du muscle cible de façon simultanée favorisant ainsi la supramaximalité de la stimulation. La combinaison de la stimulation artificielle avec les techniques d'électroneuromyographie (EMG) a contribué de façon majeure à l'avancée des connaissances sur la fatigue neuromusculaire ([Millet et al., 2011](#)). Des informations complémentaires sur l'utilisation de ces techniques a fait

l'objet d'un article de revue disponible dans les ANNEXES (voir *section 1. Article de revue: Intérêts potentiels et limites des techniques de stimulation magnétique et électrique pour l'évaluation de la fatigue neuromusculaire.*)

1.4.1 Apport de la stimulation électrique dans l'évaluation de la fonction neuromusculaire

Fatigue périphérique

Les facteurs périphériques inhérents à la production de la force musculaire peuvent être évalués en étudiant la réponse du muscle à une stimulation électrique *per cutanée* du nerf moteur d'un muscle relâché. La méthode standard est d'appliquer un choc électrique bref, d'une intensité suffisante pour évoquer la plus grande réponse mécanique (secousse ou « twitch ») et électrophysiologique (onde M) possible (voir Figure 3 page 25). On considère en général qu'une stimulation est supramaximale à 120-150% de l'intensité permettant d'obtenir cette réponse maximale. Ceci afin de garantir le recrutement de toutes les unités motrices même en cas de variations mineures de la position de l'électrode de stimulation, et afin de compenser la diminution de l'excitabilité musculaire associée à la fatigue (*i.e.* phénomène d'hyperpolarisation). La réponse du muscle au stimulus électrique est également fortement dépendante de la potentiation musculaire. Ce phénomène correspond à l'augmentation de la sensibilité des protéines contractiles (et notamment de la troponine C) au Ca^{2+} liée à la phosphorylation de la myosine engendrant donc une force évoquée supérieure lorsque le muscle a été préalablement activé ([Rassier and Macintosh, 2000](#)) (voir Figure 2 ci-contre).

Une activation préalable (*i.e.* potentiation) du muscle permet de limiter ces effets et donc d'éviter une sous-estimation de la fatigue induite par une tâche musculaire. Il est donc préférable de faire pratiquer aux sujets des contractions maximales volontaires avant la stimulation; on parle ainsi de stimulation potentiée ([Kufel et al., 2002](#)). Le nombre de contractions nécessaires pour obtenir une potentiation maximale semble varier en fonction du groupe musculaire testé (quadriceps ([Kufel et al., 2002](#)) *versus* diaphragme ([Mador et al., 1994](#))). Cette procédure n'est pas systématiquement appliquée dans la littérature ce qui rend parfois difficile l'interprétation et la comparaison des résultats obtenus. Les trains de

stimulation pseudo-tétaniques sont également utilisés ([Kent-Braun et al., 2002](#)) mais leur brutalité est susceptible d'engendrer de la douleur ou des crampes qui peuvent parasiter les évaluations. Il apparaît donc difficile de diffuser son utilisation dans le cadre clinique bien que certaines équipes l'aient utilisé chez des patients neuromusculaires ([Schillings et al., 2007](#)). Il est également important de noter que la longueur à laquelle le muscle est testé ([Marion et al., 2009](#)) ainsi que les modifications du tonus/rigidité, au repos et induit par l'exercice ([Inaba et al., 2000](#)), sont également susceptibles de modifier l'amplitude de la réponse musculaire à la stimulation.

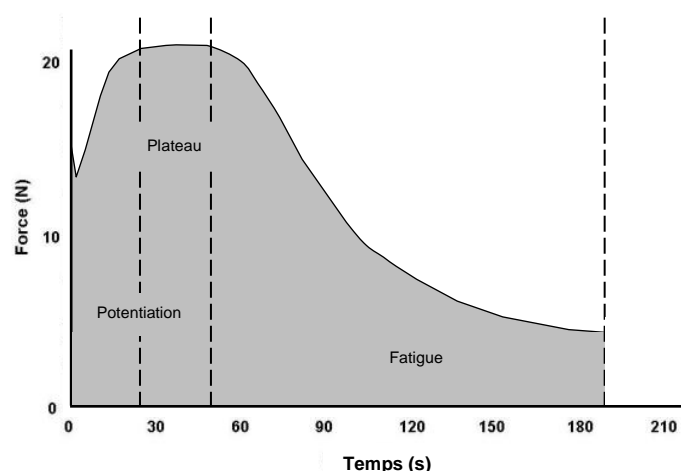


Figure 2. Enveloppe typique de la force évoquée par des stimulations répétées chez la souris au cours du temps: potentiation, plateau, fatigue (d'après ([Chiu et al., 2011](#))).

L'évaluation de la contractilité musculaire périphérique peut être complétée par l'étude de la relation entre la production de force et de la fréquence de stimulation. Elle peut être étudiée *via* des trains de stimulations ([Edwards and Hyde, 1977](#)) ou des stimulations continues à différentes fréquences ([Orizio et al., 2004](#)) mais ces techniques présentent les mêmes inconvénients en terme de tolérance. Une alternative est d'utiliser des stimulations paires à basses fréquences (< fréquence de fusion tétnique, 10-20Hz) ou à haute fréquence (> fréquence de fusion tétnique, 80-100Hz). Le ratio de ces réponses permet ainsi d'étudier la nature de la fatigue périphérique ([Verges et al., 2009](#)). On distingue la fatigue basse fréquence lorsque la perte de force est supérieure à basse fréquence de stimulation. Cette dernière est caractérisée par une récupération lente qui est liée à l'altération du couplage excitation-contraction. Les causes de ces altérations sont multiples et feraient intervenir la modification de pH (H^+) et de la concentration en phosphore inorganique (Pi)

([Westerblad et al., 2002](#)), la diminution de la sensibilité au Ca^{2+} , des altérations du largage sarcoplasmique du Ca^{2+} ([Cairns et al., 1998](#); [Westerblad et al., 2000](#)), les radicaux libres ([Bruton et al., 2008](#)), des altérations de la fonction de la troponine et de la tropomyosine ([Debold, 2012](#)) voire de certaines protéines constituant le sarcoplasme et les tubules T ([Corona et al., 2010](#)). Des dommages musculaires induit par l'exercice et entraînant des douleurs peuvent également allonger la récupération de la FMV initiale. La fatigue périphérique haute fréquence est détectée par une perte de force supérieure à haute fréquence. Contrairement à la fatigue basse fréquence, elle n'est pas persistante et serait liée à une modification de l'excitabilité membranaire en partie liée à une accumulation extra membranaire de K^+ ([Renaud and Comtois, 1994](#)) due à une altération de l'activité $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$.

Une altération de la transmission des potentiels d'action (PA) au niveau de la jonction neuromusculaire et/ou de la transmission du PA au niveau du sarcolemme peut être objectivée en étudiant les modifications de l'onde M. Cette dernière est la résultante de tous les PA évoquée par une stimulation d'un nerf moteur et traduit le recrutement synchrone de toutes les unités motrices du muscle étudié. Elle apporte donc des informations sur la conduction nerveuse et l'activité des pompes Na^+/K^+ , rendant ainsi compte de l'excitabilité du sarcolemme. Une altération de l'amplitude de l'onde M est généralement associée à une moindre efficacité de la transmission des PA, ayant pour conséquences une diminution des PA unitaires des fibres musculaires ([Fuglevand et al., 1993](#)) et peut également faire intervenir une désynchronisation des PA unitaires ([Fitch and McComas, 1985](#)). Une modification de la durée de l'onde M traduirait un ralentissement de la conduction des PA le long du sarcolemme et à la dispersion des PA unitaires ([Scaglioni et al., 2003](#)). Cependant, les caractéristiques de l'onde M peuvent être affectées par la température ou encore la sueur. L'interprétation de ces modifications doit donc être prudente. Enfin, une augmentation de la latence de l'onde M est associée à une diminution de la vitesse de conduction pouvant évoquer une lésion nerveuse.

Au cours d'un exercice d'intensité constante, l'augmentation la racine carrée de la moyenne des carrés (« root mean square » (RMS)) du signal EMG (indice du nombre d'unités motrices recrutées et leur fréquence moyenne de décharge) peut également traduire un état de fatigue périphérique. Elle traduit en effet une tentative de compensation par les centres supérieurs *via* une intensification de la commande motrice. L'étude de

l'activité EMG des muscles antagonistes permet également d'objectiver les co-contractions synergiques ainsi que leurs évolution au cours d'un exercice fatiguant. La participation des muscles antagonistes de la flexion du genou représenterai 17% du moment de force produit pour une contraction concentrique, 8% pour une contraction excentrique ([Kellis and Baltzopoulos, 1998](#)) et seulement de 6% pour une contraction isométrique ([Psek and Cafarelli, 1993](#)). Au cours d'un exercice, le degré de co-contractions induites semblent dépendre de nombreux facteurs tels que le niveau d'entraînement ([Baratta et al., 1988](#)), l'intensité de la contraction ([Grabiner et al., 1993](#)), la vitesse du mouvement ([Kellis and Baltzopoulos, 1996](#)), l'articulation mobilisée ou de la posture. Une augmentation de ces co-contractions pourraient être responsables d'une diminution de la production de force au cours d'un exercice fatiguant et cette contribution pourrait être modifiée selon la nature de la tâche ([Weir et al., 2006](#)). La régulation de ces phénomènes ferait intervenir des mécanismes principalement supraspinaux ([Gandevia, 2001](#); [Levenez et al., 2008](#)). La capacité de l'EMG à refléter l'activité musculaire est cependant remise en question. En effet, le signal EMG de surface étant défini par la somme de l'ensemble des PA se propageant sous la surface de détection, deux PA simultanés de même amplitude mais de signes contraires pourraient s'annuler. Ce phénomène d'annulation (ou « surface EMG amplitude cancelation » ([Dimitrova and Dimitrov, 2003](#))) pourrait ainsi compliquer l'analyse du signal. Pour compenser ce phénomène, la normalisation de l'amplitude du signal EMG avec le signal générée pendant une CMV est une alternative intéressante ([Keenan et al., 2005](#)). L'ensemble de ces éléments invite de nouveau à la prudence dans l'interprétation des modifications du signal EMG dans un contexte de fatigue.

Limites de la stimulation artificielle nerveuse pour l'évaluation de la fatigue périphérique : Bien que l'utilisation de stimulations paires à différentes intensités permette d'explorer la nature de la fatigue périphérique, la présence concomitante de fatigue haute et basse fréquence peut rendre l'interprétation du ratio difficile. Les intensités du courant électrique nécessaires pour obtenir une stimulation supramaximale semblent difficilement applicables chez le patient.

Fatigue centrale

La neurostimulation électrique permet également de mesurer l'activation volontaire (VA) en administrant une stimulation lors d'une CMV (« interpolation twitch technique (ITT) »

([Merton, 1954](#))). Le principe est de calculer le ratio entre cette twitch « surimposée » et la twitch potentiée (réponse sur muscle relâché, cf. supra). Plus l'amplitude de cette réponse mécanique surimposée est grande, moins le niveau d'activation sera élevé. L'utilisation de doublets est également possible et semble permettre une évaluation plus précise de VA ([Place et al., 2007](#)). La capacité de la technique à mesurer la fatigue centrale est relativement controversée ([de Haan et al., 2009](#); [Taylor, 2009](#)) mais elle reste néanmoins le gold standard de l'évaluation de l'activation volontaire. Même si l'utilisation de trains de stimulations est une alternative ([Kent-Braun et al., 2002](#)), ses inconvénients liés à sa mauvaise tolérance (cf. supra) peuvent concourir à une moindre production de force pendant une contraction maximale. Les niveaux d'activation rapportés avec cette technique semblent relativement bas, en particulier chez le patient ([Schillings et al., 2007](#)).

L'étude du RMS produit pendant une CMV permet également d'investiguer des altérations de la commande motrice en prenant soin de normaliser ce signal avec l'amplitude de l'onde M ([Todd et al., 2003](#)). Cependant, sa reproductibilité est moins bonne que celle de l'ITT ([Place et al., 2007](#)).

Limites de la stimulation artificielle nerveuse pour l'évaluation de la fatigue centrale :

L'ITT permet d'évaluer la composante centrale d'une diminution de force volontaire mais ne permet pas de discriminer les origines de l'altération de la commande motrice. Ainsi elle peut tout aussi bien être liée à une baisse de la motivation, à la douleur, à une diminution de l'excitabilité motoneuronale ou encore à une diminution de la l'intensité de l'influx corticale ([Gandevia, 2001](#)).

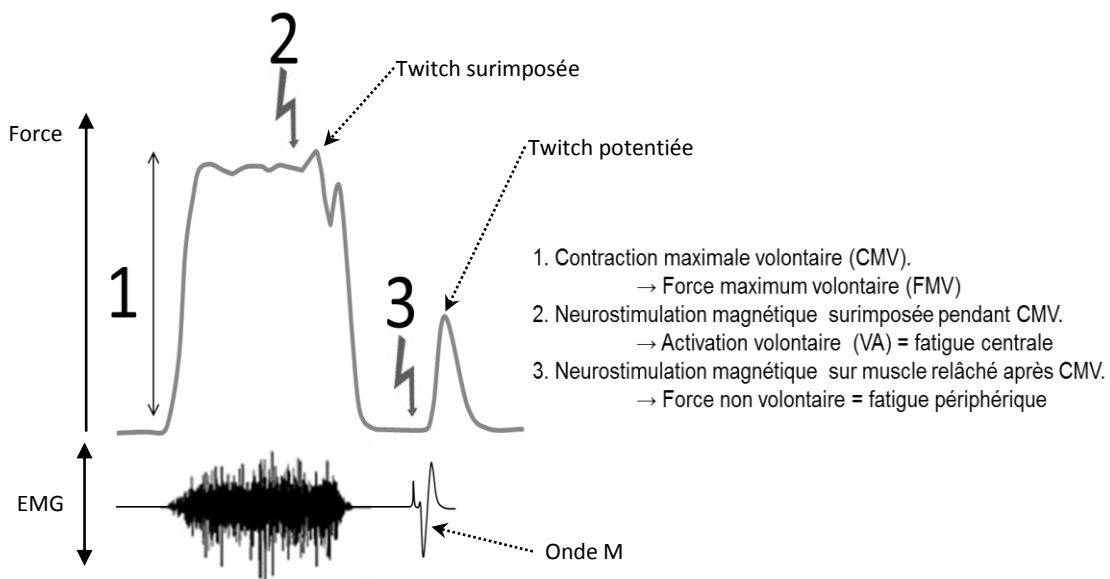


Figure 3. Principaux principes de l'évaluation de la fonction neuromusculaire par stimulation des nerfs périphériques : CMV, stimulation surimposée puis stimulation potentiée. Se référer au texte pour plus de précisions.

Autres procédures : La stimulation électrique permet également d'explorer la motricité réflexe afin d'étudier l'excitabilité d'un pool de motoneurones (reflexe H) et donc de l'inhibition de ces motoneurones au niveau spinal. Cependant, son utilisation dans le contexte de la fatigue est limitée car l'inhibition pré-synaptique est modulée par les afférences musculaires et extra-musculaires (fuseau neuromusculaire, organe tendineux de golgi, récepteurs cutanés et articulaires ([Zehr, 2002](#))). Une alternative est de stimuler directement le cortex moteur afin de s'affranchir de l'influence de ces inter neurones en empruntant les voies motrices descendantes pyramidales ou encore d'étudier l'onde V induite par une stimulation surimposée lors d'une CMV (dépolérisation postérieure à l'onde M correspondant à la soustraction du PA antidromique et du PA issu de la commande volontaire descendante, le ratio de l'onde V sur l'onde M reflétant donc l'excitabilité du pool motoneuronale) ([Gandevia, 2001](#)). Combinée à la stimulation des troncs nerveux périphériques, la stimulation corticale et spinale (surtout magnétique, voir ci-dessous) permet de différencier les mécanismes spinaux et supra spinaux responsable d'une diminution de la commande motrice. Son utilisation dans le contexte clinique est relativement complexe à mettre en œuvre bien que son association avec l'imagerie par résonance magnétique pourrait permettre de faciliter le repérage de la zone corticale à stimuler pour un groupe musculaire (Neuronavigation, très utilisée dans le cadre de la

stimulation corticale pour le traitement des douleurs pharmaco-résistantes ([Ahdab et al., 2010](#))).

1.4.2 Apport de la stimulation magnétique dans l'évaluation de la fonction neuromusculaire

De façon analogue à la stimulation électrique, la stimulation magnétique permet d'entraîner la dépolarisation d'une structure nerveuse interne en appliquant un champ magnétique *per cutané*.

Historique et principe : l'induction électromagnétique a été décrite pour la première par Faraday en 1831 à la *Royal Institution* de Grande Bretagne. D'Arsonval ([1896](#)) y rapporta ensuite les premiers effets des champs magnétiques sur l'homme et observa la genèse de phosphènes en plaçant la tête d'un sujet entre deux bobines. Dans la seconde partie du XX^{ème} siècle, Bickford et Fremming ([1965](#)) ont également fait la démonstration de la capacité des champs magnétiques à activer le muscle chez l'animal et l'homme. La stimulation magnétique des structures nerveuses repose sur des principes physiques simples : un champ magnétique perpendiculaire à une bobine est créé par circulation d'un courant électrique. Ce champ magnétique est capable de traverser les barrières anatomiques cutanées et osseuses sans être atténué (ce qui prédispose d'ailleurs la stimulation magnétique à la stimulation transcranienne). A son tour, le champ magnétique engendre une induction de courants électriques secondaires (phénomène d'induction), dont l'intensité est suffisante pour entraîner une dépolarisation du nerf. La première stimulation nerveuse périphérique avec un enregistrement simultané d'un potentiel évoqué moteur revient à MJ Polson ([1982](#)) et à AT Barker, ([1991](#)) pour la stimulation corticale transcranienne. Depuis les années 90, l'évolution des bobines et des stimulateurs a permis d'augmenter la précision de la stimulation (diminution de la surface du champ magnétique) et de permettre la génération de doublets et même de trains de stimulation. Les caractéristiques de la stimulation nerveuse induite par un champ magnétique dépendent de son intensité (qui diminue avec le carré de la distance), de sa focalisation et de son temps d'application. Il a donc été montré que le choix de la bobine est déterminant pour obtenir des conditions optimales de stimulations ([Tomazin et al., 2010](#)).

Utilisation sur le nerf périphérique : La stimulation magnétique est applicable sur de nombreux nerfs périphériques mais elle a principalement été utilisée pour les muscles

respiratoires ([Similowski et al., 1989](#); [Kyroussis et al., 1996](#)) et pour le quadriceps ([Polkey et al., 1996a](#)). Elle a été démontrée comme fournissant des résultats similaires à la neurostimulation électrique ([Mador et al., 2000](#); [Laghi, 2009](#); [Verges et al., 2009](#)). Les procédures de stimulation en termes de site de stimulation, de supramaximalité et de potentiation sont relativement identiques à la neurostimulation électrique (voir ci-dessus). Elle permet tout aussi bien l'évaluation de la fatigue périphérique sur muscle relâché que la mesure de l'activation volontaire en surimposant une stimulation ([Verges et al., 2009](#)). Elle a été utilisée de façon répétée dans le cadre de l'évaluation de la fatigue centrale et périphérique des muscles locomoteurs et respiratoires chez les sujets sains ([Kyroussis et al., 1996](#); [Verges et al., 2006](#); [O'Brien et al., 2008](#); [Decorte et al., 2012](#)) et chez les patients, en particulier le BPCO ([Mador et al., 2003a](#); [Saey et al., 2003](#); [Swallow et al., 2007b](#); [Hopkinson et al., 2010](#)). Son utilisation dans les maladies neuromusculaires est très peu documentée hormis lorsqu'elle est utilisée pour la stimulation corticale ([Khedr et al., 2011](#); [Boerio et al., 2012](#)).

Avantages : La neurostimulation magnétique présente l'avantage d'induire une dépolarisation à distance à l'inverse de la neurostimulation électrique qui doit être conduite jusqu'au nerf au travers des tissus et qui est donc susceptible d'exciter des terminaisons nociceptives. La tolérance des patients à la stimulation magnétique semble ainsi meilleure ([Han et al., 2006](#); [Szecsi et al., 2010](#)) encourageant son utilisation dans le cadre clinique.

Limites : L'augmentation de l'intensité de la stimulation magnétique est dépendante de la puissance maximale du stimulateur ce qui peut limiter l'obtention des conditions de supramaximalité, particulièrement lorsque la distance entre la bobine et le nerf augmente. Ainsi, un épaissement du pannicule adipeux sous cutané peut, par exemple, nuire à la stimulation du nerf fémoral ([Tomazin et al., 2011](#)). D'une façon similaire, une hypertrophie des muscles du cou peut limiter l'accès aux nerfs phréniques. L'évolution constante des équipements devrait permettre de contourner ces limitations dans un futur proche.

1.4.3 Protocole de fatigue et mesure de l'endurance

L'endurance est traditionnellement évaluée en déterminant la durée pendant laquelle un exercice fatiguant peut être maintenue. Cette durée limite est évidemment dépendante l'intensité et de la nature de la tâche effectuée ([Scherrer and Monod, 1960](#); [Smith et al., 2007](#)). Cependant, il n'existe pas de méthode standardisée et différents protocoles, impliquant différents modes de contraction (statique *versus* dynamique; intermittent *versus* continu; concentrique *versus* excentrique ; isotonique *versus* isocinétique ([Serres et al., 1998](#); [Couillard et al., 2003](#)) ont été utilisés. Dans les protocoles de type « task-failure », la motivation du sujet et sa capacité à supporter l'inconfort musculaire constitue un facteur clef ([Enoka and Stuart, 1992](#)) ce qui pourrait expliquer une plus grande variabilité de la mesure, particulièrement chez le patient. Il a par exemple été montré que des patients atteints de mucoviscidose présentaient une variabilité deux fois supérieures à celle de sujets contrôles sains ([Gruet et al., 2010](#)). La fatigue dans ce type de tâche est le plus fréquemment évaluée avant et après l'exercice seulement, sans que la cinétique de la fatigue soit rapportée ([Kent-Braun et al., 2002](#); [Schillings et al., 2007](#)). La fatigue induite est donc dépendante de la capacité du patient à atteindre un niveau maximal d'épuisement. Certains auteurs ont tenté de contourner ces limitations en induisant la fatigue en utilisant des contractions stimulées ([Morse et al., 2007](#); [Swallow et al., 2007b](#)) mais ces tests ne permettent plus d'évaluer les facteurs centraux de la fatigue. Une alternative est d'utiliser une tâche intermittente entrecoupée d'évaluations de la fonction neuromusculaire ([Kent-Braun et al., 2002](#); [Bilodeau, 2006](#); [Katayama et al., 2007](#)) permettant ainsi de s'affranchir partiellement de la motivation du sujet et d'établir une cinétique de la fatigue neuromusculaire induite.

L'importante hétérogénéité des protocoles de fatigue, la nature inconfortable des évaluations et le manque de standardisation en général constituent sans aucun doute un frein à la l'utilisation de l'évaluation de la fatigue en pratique clinique. Il est donc nécessaire de promouvoir des tests faciles à standardiser et peu agressifs pour espérer évaluer la fatigue neuromusculaire de manière plus systématique. Il convient également d'évaluer l'influence de l'âge ([Allman and Rice, 2002](#)), du sexe ([Clark et al., 2005](#)) et du statut d'entraînement ([Lattier et al., 2003](#); [Hartman et al., 2011](#)) sur les paramètres testés afin d'améliorer l'interprétation des résultats chez le patient.

A retenir sur le chapitre « Fonction neuromusculaire, fatigue et évaluations »

Du fait d'une meilleure tolérance, la stimulation magnétique des troncs nerveux périphériques semblent plus adaptée à l'exploration de patients que la stimulation électrique. Elle permet de discriminer les facteurs périphériques et centraux impliqués dans la production de force avant et au cours d'un exercice fatigant.

L'utilisation de stimulations potentiées (à la suite d'une contraction maximale volontaire) permet d'apprécier des modifications de la contractilité musculaire de façon non-coopérante. Dans ce cadre, l'utilisation de stimulation simple (« twitch ») ou de doublets de stimulations à haute et basse fréquences permet d'explorer la nature de la fatigue périphérique et constitue une alternative aux stimulations tétaniques ou pseudo-tétaniques, difficilement applicables chez le patient. La surimposition d'une stimulation pendant une contraction maximale volontaire permet d'apprécier le niveau d'activation volontaire et donc d'objectiver la responsabilité des facteurs centraux dans une modification de la production de force. L'utilisation complémentaire de l'EMG de surface permet d'évaluer la conduction nerveuse et l'activité électrique musculaire, dont les modifications peuvent traduire un état de fatigue périphérique ou centrale.

Les caractéristiques de la fatigue neuromusculaire induite par un exercice sont nécessairement liées à la nature de la tâche réalisée. Ainsi, de nombreux protocoles de fatigue ont été proposés pour répondre à des problématiques spécifiques. Cependant, il n'existe pas à ce jour de procédure standardisées et validées applicables à différentes population de sujets sains et de patients.

2. Atteintes physiopathologiques de la fonction neuromusculaire

Les altérations directes ou indirectes de la fonction musculaire peuvent entraîner une faiblesse, une fatigabilité accrue et une diminution de l'endurance du muscle, impactant de manière négative sur les capacités fonctionnelles et la tolérance à l'effort des patients.

Nous verrons dans ce chapitre comment les altérations de la fonction neuromusculaire se manifestent dans différents contextes cliniques et nous aborderons brièvement les prises en charge existantes.

2.1 Maladies neuromusculaires

Les maladies neuromusculaires regroupent les pathologies acquises ou héréditaires de la corne antérieure de la moelle épinière, du nerf périphérique, de la jonction neuromusculaire et du muscle. Une perte de force ou une sensation de fatigue constituent les symptômes les plus fréquemment rapportés lors d'une première consultation neuromusculaire ([Feasson et al., 2006](#)). La topographie des atteintes (membres inférieurs et/ou supérieurs ; atteinte distale et/ou proximale) et leur sévérité conditionnent l'impact de la maladie sur les capacités fonctionnelles des patients. D'une façon générale, la perte de force, particulièrement au niveau du tronc et des membres inférieurs peut nuire à la locomotion. Cette diminution de la mobilité peut entraîner une majoration des atteintes musculaires du fait de la diminution de l'activité spontanée. Cette sous-utilisation peut donc aggraver l'atteinte de certains muscles ou altérer la fonction d'un groupe musculaire non atteint. Par exemple, un patient porteur d'une polyneuropathie comme la maladie de Charcot-Marie-Tooth (entraînant principalement des atteintes distales ([Berciano et al., 2010](#))) peut présenter une altération des groupes musculaires proximaux (le plus souvent peu neurogènes) liée à la diminution de son activité causée par ses difficultés à la marche (steppage, *pes cavus*) ou des douleurs ([Ramdharry et al., 2009](#)).

Au-delà des atteintes périphériques, certaines maladies neuromusculaires comportent une atteinte des muscles respiratoires qui peut entraîner une diminution de la compliance pulmonaire favorisant une hypoventilation alvéolaire chronique ([Griggs et al., 1981](#); [De Troyer and Estenne, 1995](#); [Zifko et al., 1996](#)) tandis qu'une atteinte des muscles abdominaux engendre une diminution de l'efficacité de la toux. Ceci peut prédisposer à la survenue de pneumopathies qui majorent l'insuffisance respiratoire pouvant, à long terme, engager le pronostic vital.

Prise en charge : La prise en charge des dystrophies et des neuropathies d'origine génétique est principalement palliative. La kinésithérapie joue un rôle central dans la lutte contre les rétractions, l'entretien des amplitudes articulaires, l'antalgie, la mise en œuvre des compensations et le travail de l'équilibre et de la proprioception. Il est admis depuis peu qu'une activité physique régulière raisonnable (proscrite pendant plusieurs décennies), respectant les déficits permet d'entretenir voire d'améliorer la condition des patients ([Olsen et al., 2005](#); [Cup et al., 2007](#); [El Mhandi et al., 2008](#); [Zeviani, 2008](#)). L'entraînement aérobie a notamment montré des effets positifs sur le muscle dystrophique (voir Figure 4 ci-dessous) ainsi que sur la tolérance à l'effort et les capacités fonctionnelles des patients ([Olsen et al., 2005](#)).

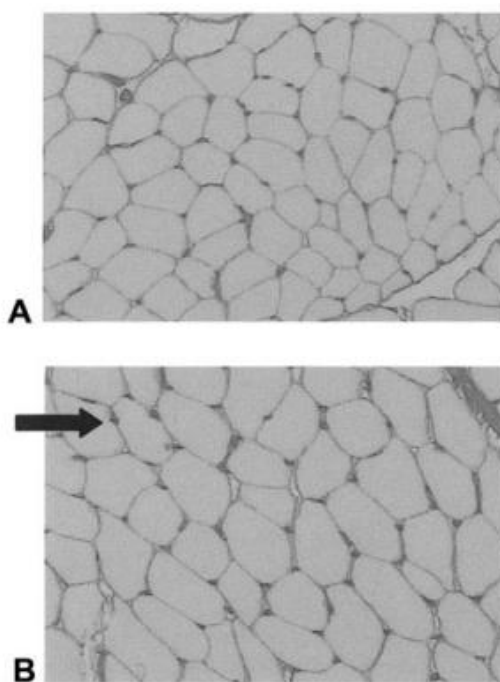


Figure 4. Biopsie musculaire d'un patient porteur d'une dystrophie myotonique avant (A) et après un programme d'entraînement aérobie de 12 semaines (B) ([Orngreen et al., 2005](#)).

L'évaluation de la fonction neuromusculaire chez ces patients constitue donc un élément clef dans leur suivi, dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques et dans l'évaluation de prises en charge interventionnelles à visée musculaire ([Voet et al., 2010](#)). Dans ce cadre, il apparaît indispensable de disposer d'outils d'évaluation fiables et peu agressifs chez ces patients particulièrement fragiles. La stimulation électrique a été utilisée pour rendre compte du profil de fatigue neuromusculaire centrale et périphérique ainsi que ses relations avec la fatigue générale dans diverses maladies neuromusculaires (*e.g.* Sclérose latérale amyotrophique ([Lou, 2008](#)), syndromes postpoliomyélitiques ([Gandevia et al., 2000](#)), myopathie ou neuropathies héréditaires ([Schillings et al., 2007](#))). Cependant, excepté pour la FMV ([Solari et al., 2008](#)), peu d'études ont évalué la reproductibilité des évaluations de la fatigue centrale périphérique chez ces patients. De plus, l'hétérogénéité des protocoles de fatigue utilisés et l'effet confondant du statut d'entraînement rend difficile l'interprétation des résultats. La faisabilité de la stimulation magnétique dans ces pathologies n'a pas encore été évaluée, hormis au dans le cadre de la stimulation cortical ([Khedr et al., 2011](#); [Boerio et al., 2012](#)) et respiratoires.

A retenir sur la section « Maladies neuromusculaires »

Les maladies neuromusculaires impliquent une atteinte primaire de la fonction neuromusculaire liée à des modifications intrinsèques des myofibrilles, de la jonction neuromusculaire ou des motoneurones qui peuvent être d'origine héréditaires ou acquises. La diminution de l'activité spontanée est déterminée par la topographie et la sévérité de l'amyotrophie et est également susceptible de majorer les déficits et le handicap. En plus de la faiblesse, une fatigabilité musculaire accrue est très souvent rapportée par les patients mais son lien avec le degré de fatigue perçue, la qualité de vie et les altérations des capacités fonctionnelles reste à clarifier.

Une activité physique régulière respectant les déficits est aujourd'hui reconnue comme une mesure susceptible d'améliorer la condition des patients et permet également de prévenir des comorbidités cardio-vasculaires et métaboliques. L'existence d'outils d'évaluation non invasifs et peu chronophages est un enjeu majeur dans la compréhension de la physiopathologie, le suivi des patients et la mesure des effets d'une prise en charge qu'elle soit pharmacologique ou non pharmacologique.

La stimulation magnétique semble présenter des avantages en termes de tolérance mais sa faisabilité et sa fiabilité chez les patients atteints de maladies neuromusculaires n'ont pas encore été démontrées.

2.2 Syndrome fibromyalgique (FMS)

Le syndrome fibromyalgique est un syndrome multifactoriel chronique associant des douleurs dans les quatre quadrants corporels, une sensation de fatigabilité musculaire accrue, des troubles du sommeil et de nombreux autres symptômes de façon plus ou moins constante (*e.g.* syndrome anxio-dépressif, céphalée, colopathie fonctionnelle, cystalgie itérative à urine claire, troubles cognitifs, anomalies hormonales) ([Wolfe et al., 2010](#)). Elle touche principalement les femmes (90% des cas). A ce jour, l'étiologie du syndrome FM n'a toujours pas été précisée bien qu'un facteur environnemental puisse déclencher/favoriser la survenue des symptômes (traumatisme physique, traumatisme psychologique, situations prolongées de stress, infections virales ou bactériennes ([Buskila et al., 1997](#))). Ces facteurs seraient particulièrement susceptibles d'initier un syndrome fibromyalgique chez des personnes ayant des difficultés d'adaptation aux « stresseurs » ([Harkness et al., 2004](#)). Dans ce cadre et dans celui des facteurs favorisant des anomalies de la perception douloureuse, une piste génétique est actuellement explorée ([Lee et al., 2012](#)). Le syndrome fibromyalgique est donc extrêmement polymorphe et constitue un modèle de dysfonction très complexe ce qui rend difficile la caractérisation des patients et l'évaluation des traitements. Le syndrome fibromyalgique se caractérise également par une altération de la modulation de la douleur ([Burgmer et al., 2009](#)) entraînant une hyperalgésie (diminution du seuil douloureux ([Pillemer et al., 1997](#))) voire une allodynie (douleurs lors de stimulations non douloureuses pour le sujet sain) ([Carli et al., 2002](#); [Vierck, 2006](#)). Une sensibilisation centrale entraînant une diminution des mécanismes d'inhibition descendant et une hyperactivité des voies facilitatrices de la nociception sont régulièrement évoquées pour expliquer cette hypersensibilité diffuse ([Nielsen and Henriksson, 2007](#); [Staud et al., 2007](#)). On retrouve également une augmentation du traitement cortical et sous-cortical de la douleur ([Burgmer et al., 2009](#)) impliquant une exacerbation des mécanismes d'anticipation. Le phénomène de sensibilisation centrale pourrait être facilité par les afférences issues de structures périphériques, en particulier musculaires ([Vierck, 2006](#); [Staud et al., 2009](#)). Bien que le muscle ne comporte pas de récepteurs nociceptifs en tant que tels ([Mense, 1993](#); [Light et al., 2010](#)), les terminaisons nerveuses qu'il comporte sont sensibles aux variations du milieu intracellulaire (pH, métabolites) et aux contraintes mécaniques sont à l'origine d'une sensation d'inconfort musculaire voir de sensation de type brûlure ([Light et al., 2010](#)). Ainsi, il a été montré

qu'une exacerbation de la fatigue périphérique pouvait favoriser le développement d'une hyperalgésie d'origine centrale *via* une exacerbation des messages afférents en provenance du muscles ([Yokoyama et al., 2007](#); [Staud et al., 2009](#)).

La peur de la douleur et la kinésiophobie ([Turk et al., 2004](#)) induite par le syndrome favorise la diminution de l'activité physique spontanée ([Kop et al., 2005](#); [McLoughlin et al., 2011](#)) qui pourrait être responsable d'une moindre tolérance à l'effort ([Bennett et al., 1989](#); [Valim et al., 2002](#); [Valkeinen et al., 2008](#)) bien que certains auteurs ne rapportent pas de déconditionnement particulier ([Bennett et al., 1989](#)). Cependant, les épreuves d'effort réalisées chez ces patients sont principalement limitées par les douleurs musculaires périphériques. Etant donné le caractère sous-maximal de ces épreuves ([Valim et al., 2002](#); [Cook et al., 2006](#)), il est difficile de discriminer la contribution relative de perception douloureuse et du désentraînement.

Atteinte musculaire : Les biopsies réalisées chez les patients porteur d'un syndrome fibromyalgique montrent diverses modifications (*e.g.* atrophie des fibres de type II, diminution de la microcirculation, diminution du nombre de mitochondries) mais pas d'anomalies spécifiques ([Simms, 1998](#); [Bengtsson, 2002](#)). Une faiblesse du quadriceps a été observée à de nombreuses reprises ([Maquet et al., 2002](#); [Valkeinen et al., 2008](#); [Henriksen et al., 2009](#)) et une moindre résistance à la fatigue ([Maquet et al., 2002](#); [Valkeinen et al., 2008](#); [Henriksen et al., 2009](#)) ainsi qu'une endurance inférieure ont également été suggérées ([Maquet et al., 2002](#); [Carbonell-Baeza et al., 2011](#); [Goes et al., 2012](#)). Cependant les contributions relatives de la douleur induite par les protocoles d'exercice, de la motivation et du déconditionnement musculaire restent à clarifier. Les études ayant utilisées la stimulation artificielle pour évaluer la fatigue neuromusculaire de patients porteurs d'un syndrome fibromyalgique sont peu nombreuses ([Jacobsen et al., 1991](#); [Norregaard et al., 1994](#)) et ont utilisé la stimulation électrique musculaire qui présente certains inconvénients, notamment en terme de supramaximalité. D'une façon générale, les études portant sur les performances musculaires des patients FMS sont difficiles à interpréter car le niveau d'activité physique spontanée ou le niveau de désentraînement ne sont que rarement rapportés. L'impact de l'hyperalgésie ainsi que les facteurs centraux et périphériques de la force et de la fatigue neuromusculaire sur les capacités fonctionnelles et les symptômes restent donc à évaluer.

Prise en charge : Le traitement des patients fibromyalgiques est particulièrement difficile, du fait la chronicité du syndrome, et modérément sensible aux mesures mises en œuvre pour la combattre. Le traitement optimal nécessite une approche multidisciplinaire associant des traitements médicamenteux et non médicamenteux, adaptés à l'intensité de la douleur, à la fonction et à d'autres présentations cliniques telles que la dépression, la fatigue et les troubles du sommeil. La prescription de médicaments ne peut prétendre à elle seule améliorer significativement la condition des patients ([Carville et al., 2008](#)). Les antalgiques traditionnels sont très largement utilisés mais sont en général peu efficaces ([Carville et al., 2008](#)). Parmi les traitements non médicamenteux, outre les thérapies cognitivo-comportementales et l'éducation thérapeutique (concernant notamment la compréhension de la neurophysiologie de la douleur ([Nijs et al., 2011](#))), une place importante est actuellement faite à la réhabilitation à l'effort qui montrent des bénéfices sur la tolérance à l'effort, les symptômes et la qualité de vie ([Busch et al., 2008](#); [Carville et al., 2008](#)). Ces prises en charge combinent la plupart du temps un entraînement aérobie, de la balnéothérapie, de la massothérapie et de la relaxation. Plus récemment, l'utilisation de la stimulation électrique transcrânienne ([Fregni et al., 2006](#)) et de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) ([Passard et al., 2007](#); [Lefaucheur, 2008](#)) semble permettre une antalgie significative ([Passard et al., 2007](#)).

A retenir sur la section « Syndrome fibromyalgique »

Le syndrome fibromyalgique est un modèle de dysfonction complexe et son polymorphisme rend la caractérisation des patients et l'efficacité des traitements difficile à évaluer.

Elle implique régulièrement des anomalies de la nociception et une kinésiophobie. Une fatigabilité accrue et des douleurs musculaires sont très fréquemment rapportées et elles contribuent à diminuer l'activité spontanée. Bien que la littérature ne semble pas prouver l'existence d'anomalies spécifiques du muscle lui-même, la sédentarité imposée par les symptômes peut avoir des conséquences sur la trophicité et la fonction neuromusculaire. Les anomalies de la nociception sont également susceptibles de générer des anomalies de l'activation. Au cours d'une épreuve d'effort sur vélo, l'inconfort musculaire est le symptôme limitant le plus évoqué ce qui rend difficile l'objectivation du déconditionnement. Des avancées récentes semblent montrer que les afférences, notamment musculaires pourrait être impliquées dans la genèse des anomalies de la perception douloureuse.

La neurostimulation magnétique et des protocoles de fatigue progressifs pourraient contribuer à améliorer la fiabilité des évaluations des performances musculaires de ces patients.

Face à l'inefficacité relative du traitement pharmacologique, des prises en charges pluridisciplinaires adaptées au tableau clinique incluant notamment le réentraînement à l'exercice permettent de diminuer l'impact du syndrome sur la qualité de vie. La caractérisation de la fonction neuromusculaire de ces patients devrait permettre d'améliorer leur caractérisation, l'individualisation de ces traitements et l'évaluation de leurs effets.

2.3 Bronchopneumopathie chronique obstructive

La BPCO est une maladie à point de départ pulmonaire entraînant une intolérance à l'effort et une altération de la qualité de vie. La dyspnée, mais également l'inconfort musculaire des membres inférieurs induit par l'exercice, en constituent les principaux symptômes et entraînent le patient dans une spirale de déconditionnement (sédentarité, isolement) qui participe de façon majeure à l'aggravation de la pathologie. La maladie s'accompagne également de nombreuses comorbidités telles que l'inflammation systémique, l'hypertension artérielle pulmonaire (et ses conséquences sur la fonction cardiaque), la dénutrition, l'ostéoporose, la dépression ou encore des déficits hormonaux ([Vestbo et al., 2012](#)).

Les mécanismes physiopathologiques responsables de l'intolérance à l'effort des patients BPCO semblent donc associer une altération du transport de l'O₂, une altération de la mécanique ventilatoire et une détérioration de la fonction musculaire locomotrice et respiratoire ([Saey et al., 2005](#); [Guenette et al., 2012](#)). Les contributions relatives de ces mécanismes dans les limitations de la tolérance à l'effort restent intensément débattues dans la littérature ([O'Donnell and Webb, 2008](#)).

Muscles locomoteurs : Chez le sujet sain il ne fait aucun doute que la force musculaire et les capacités du muscle à résister à la fatigue constituent les déterminants majeurs de la tolérance à l'exercice ([Gagnon et al., 2009](#); [Amann et al., 2010](#)). La dysfonction musculaire périphérique des patients BPCO a reçu une attention croissante ces dernières années du fait de son influence délétère sur la tolérance à l'effort ([Gosselink et al., 1996](#); [Debigare et al., 2001](#)), la consommation de ressources de santé ([Decramer et al., 1997](#)) et l'espérance de vie ([Swallow et al., 2007a](#)). Ainsi, la diminution de l'activité physique spontanée mais également le stress oxydant, l'inflammation bas-grade ou encore une diminution des hormones anaboliques contribuent à la détérioration de la fonction musculaire périphérique ([Caron et al., 2009](#)). Le quadriceps constitue le muscle le plus étudié du fait de son accessibilité et de son rôle clef dans la locomotion. Il a en effet été montré que la faiblesse du quadriceps constitue un meilleur prédicteur de mortalité que la sévérité de l'obstruction bronchique ([Marquis et al., 2002](#)). Avec le même degré d'obstruction bronchique, un patient présentant une faiblesse du quadriceps a 13 fois plus de chance de décéder dans les 5 ans qu'un patient avec une force musculaire préservée

([Marquis et al., 2002](#)). Des données récentes montrent qu'une faiblesse anormale du quadriceps peut être retrouvée à des stades très précoces de l'évolution de la maladie (~30% des patients GOLD I/II ([Seymour et al., 2010](#))). Comparée à une population contrôle, la force isométrique du quadriceps peut être réduite de 30 % chez le patient BPCO et est majoritairement expliquée par une réduction de la masse musculaire ([Bernard et al., 1998](#); [Pitta et al., 2005](#); [Polkey and Moxham, 2011](#)). La force musculaire préservée dans les membres supérieurs donne à penser que les facteurs locaux tel que la sédentarité sont plus impliqués que des mécanismes systémiques ([Gosselink et al., 2000](#); [Gea et al., 2001](#)). Ainsi, la faiblesse musculaire peut également être retrouvée dans d'autres pathologies chroniques telles que l'insuffisance cardiaque ([Gosker et al., 2003](#); [Hulsmann et al., 2004](#)). La perte de force est également associée à une diminution de l'endurance musculaire ([Coronell et al., 2004](#)) et à une fatigabilité accrue ([Mador et al., 2003b](#); [Man et al., 2003](#); [Swallow et al., 2007b](#)). Certains auteurs ont cependant montré que la fatigue du quadriceps limiterait la tolérance à l'effort chez une fraction de patients seulement, suggérant ainsi l'existence de profils distincts de réponse à l'effort : schématiquement, les patients principalement limités par l'essoufflement et ceux principalement limités par l'inconfort dans les jambes ([Saey et al., 2005](#)). La perte relative de fibres de type I au profit de fibre de type II/IIx engendrant une diminution des capacités oxydative du quadriceps constitue la principale étiologie de cette dégradation musculaire ([Gosker et al., 2007](#)). L'importance de ces altérations pourrait en partie expliquer une exacerbation de l'inconfort musculaire chez certains patients ([Saey et al., 2005](#); [Deschênes et al., 2006](#); [Amann et al., 2010](#)). La dysfonction musculaire du quadriceps est partiellement réversible après une prise en charge de réentraînement à l'effort ([Saey et al., 2005](#); [Amann et al., 2010](#)) ce qui encourage la généralisation des évaluations du quadriceps en pratique clinique pour la caractérisation des patients et en tant que marqueur de l'efficacité des prises en charge à visée musculaire.

Muscles respiratoires: Le système respiratoire chez le sujet sain a longtemps été décrit comme physiologiquement surdimensionné par rapport à la charge de travail qui lui est imposée lors d'un exercice physique. Les deux arguments principalement utilisés en faveur de cette conception étaient les suivants: premièrement, à l'exercice, même intense, le niveau ventilatoire est clairement en deçà de la ventilation maximale que le sujet peut volontairement soutenir et il semble ainsi que le système ventilatoire soit relativement loin d'atteindre ses capacités fonctionnelles maximales à l'effort; deuxièmement, les quantités

d'oxygène et de dioxyde de carbone dans le sang, même à l'exercice maximal, semblent indiquer que le système respiratoire assure tout à fait correctement les échanges gazeux jusqu'à l'exercice intense. Ces observations ont longtemps conduit à rechercher les mécanismes limitant la performance à l'effort au niveau des systèmes cardiovasculaire et musculaire périphérique plutôt qu'au niveau du système musculaire respiratoire. Cependant, une base scientifique grandissante tend à montrer que le système respiratoire pourrait être impliqué dans les facteurs limitatifs de l'effort. En effet, il a été montré que les muscles inspiratoires ([Johnson et al., 1993](#); [Mador et al., 1993](#)) et expiratoires ([Taylor et al., 2006](#); [Verges et al., 2006](#)) fatiguent chez le sujet sain lors d'un exercice physique sur cyclo-ergomètre à une intensité supérieure à 85% de la consommation maximale d'oxygène ($VO_{2,max}$), du fait des hauts niveaux ventilatoires atteints. Une pré-fatigue des muscles inspiratoires ([Mador and Acevedo, 1991](#)) et expiratoires ([Verges et al., 2007a](#)) engendre une diminution des performances en endurance sur cyclo-ergomètre et inversement, un allègement du travail ventilatoire permet de les augmenter ([Harms et al., 2000](#)). Des avancées récentes dans le domaine ont montré que cette fatigue aurait un effet sur le système cardio-vasculaire. En effet, la fatigue des muscles respiratoires est associée à une accumulation de métabolites qui exciteraient des fibres phréniques afférentes de type III/IV, dont l'activation déclencherait une augmentation de l'activité sympathique vasoconstrictrice *via* un réflexe supraspinal ([St Croix et al., 2000](#); [Sheel et al., 2001](#); [Dempsey et al., 2008](#)). Il existerait donc un phénomène de compétition entre la fraction de débit sanguin allouée aux muscles locomoteurs et celle allouée aux muscles respiratoires lorsque ces derniers fatiguent (voir Figure 5). En résumé, une fatigue des muscles respiratoires diminuerait la perfusion sanguine des muscles locomoteurs en fonctionnement réduisant ainsi leur apport en O_2 et en nutriments. Ce phénomène précipiterait la survenue de la fatigue dans les muscles locomoteurs en fonctionnement et ce qui contribuerait également à l'augmentation de l'intensité de l'effort perçu. Ces mécanismes pourraient être exacerbés, tout particulièrement chez le BPCO ce qui pourrait encore aggraver l'intolérance à l'effort chez ces patients.

Chez le patient BPCO, l'augmentation du travail ventilatoire et la distension s'installant au cours des décennies du fait de l'augmentation des résistances expiratoires entraînent un remodelage de la cage thoracique et du diaphragme. L'augmentation des capacités oxydatives et les adaptations structurales (*i.e.* raccourcissement des sarcomères afin de rétablir une relation tension-longueur plus favorable) constituent les principales réponses

du diaphragme face à la distension, à l'augmentation du travail et à l'altération de l'hématose ([Orozco-Levi et al., 1999](#)). Malgré ces adaptations, la contractilité du diaphragme du patient BPCO semble altérée ([Ottenheijm et al., 2006](#)) et il serait plus vulnérable à des lésions induites par des tâches ventilatoires ([Orozco-Levi et al., 1999](#)). Cependant, la fatigue des muscles diaphragmatique n'a pas été montrée de façon systématique et objective ([Polkey et al., 1995](#); [Mador et al., 2000](#); [Hopkinson et al., 2010](#)) chez le BPCO. De plus, elle n'a pu être reliée à la distension dynamique, à la fatigue des muscles périphériques (métaboréflexe), à la dyspnée ou à la sévérité de l'intolérance à l'effort. La faiblesse des muscles expiratoires dans la BPCO est controversée ([Gosselink et al., 2000](#); [Man et al., 2005](#)) et il n'existe qu'une étude ayant investigué la fatigue abdominale ([Hopkinson et al., 2010](#)) et cette dernière rapporte une absence de fatigue. Ainsi, le rôle limitant de la fatigue des muscles respiratoires dans la BPCO reste à clarifier.

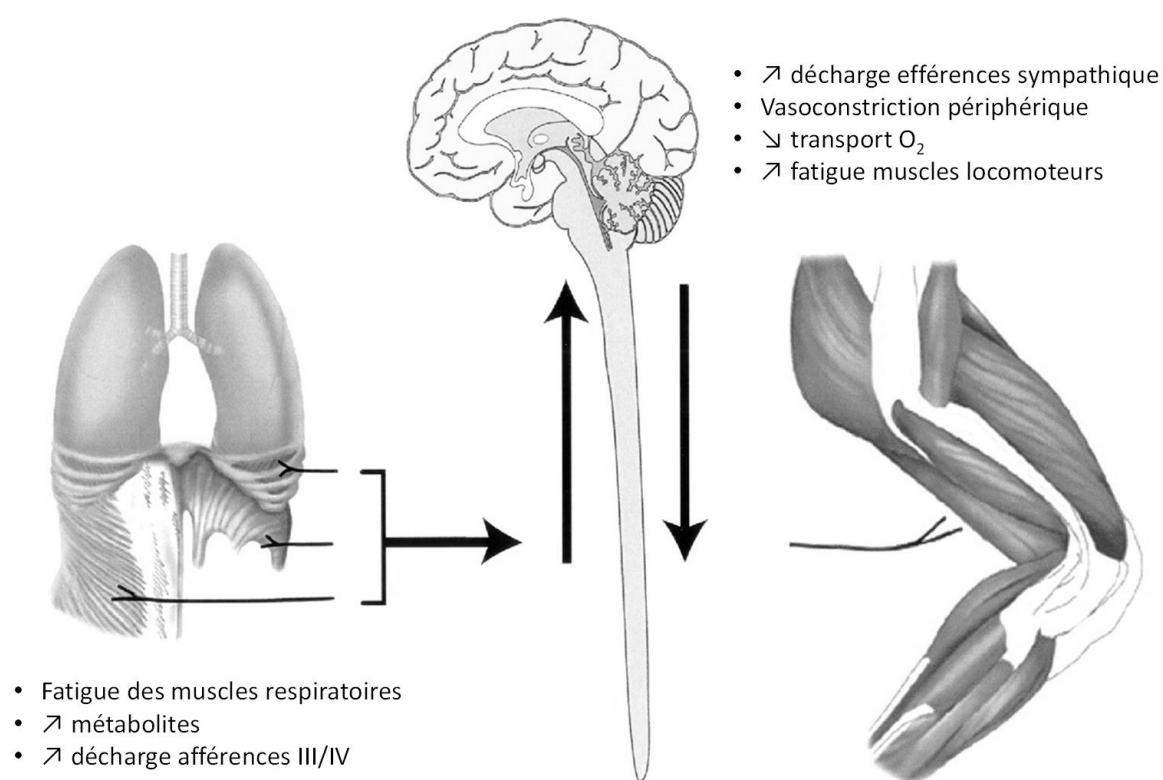


Figure 5. Le métaboréflexe respiratoire (d'après Dempsey et al. ([2006](#))). Se référer au texte ci-dessus.

Prise en charge : L'arrêt du tabac, la réhabilitation respiratoire pluridisciplinaire, l'optimisation du traitement pharmacologique de l'obstruction bronchique, de l'hypoxémie et la prévention des exacerbations/comorbidités constituent les principaux éléments de la prise en charge de la BPCO ([Vestbo et al., 2012](#)). Elle fait souvent suite à un épisode d'exacerbation. La réhabilitation est un ensemble de moyens proposés au patient atteint d'une maladie respiratoire chronique pour réduire le handicap et améliorer sa qualité de vie. Elle s'articule autour d'un réentraînement à l'exercice individualisé, d'une éducation thérapeutique répondant aux besoins éducatifs spécifiques, de kinésithérapie respiratoire et de prises en charge nutritionnelles et psycho sociales adaptées à chaque situation clinique (dénutrition, surpoids, dépression). Le réentraînement à l'exercice des membres inférieurs constitue un élément central de la réhabilitation. Il s'agit, la plupart du temps, d'un entraînement de type aérobie mais du fait de l'impact de la faiblesse du quadriceps évoqués ci-dessus, il est fréquemment combiné à un entraînement en force. L'entraînement des muscles respiratoires (RMT), bien que controversé ([McConnell, 2012](#); [Patel et al., 2012](#)), est également largement utilisé.

Les modalités de RMT peuvent être subdivisées en trois grands groupes: l'entraînement sélectif des muscles inspiratoires, expiratoires ou l'entraînement mixte. On distingue ensuite le travail en force qui consiste à vaincre une résistance inspiratoire fixe ou seuil (« Inspiratory pressure threshold loading »), ou le travail en endurance (RMET) en hyperpnée isocapnique (maintien de la PCO_2 normale (~35-45 mmHg)) volontaire (« Voluntary isocapnic hyperpnea »). L'entraînement des muscles expiratoires contre résistance est anecdotique. Sachant que la fatigue respiratoire à l'exercice semble concerner les muscles inspiratoires et expiratoires, s'entraîner aussi bien en inspiration qu'en expiration en imposant un travail des muscles respiratoires proches de celui des conditions d'effort comportant des contractions rapides et dynamiques (hyperpnée) contre une résistance relativement faible (celle des voies aériennes et de la cage thoracique) pourrait comporter des avantages. Cependant, une revue récente semble montrer que l'entraînement en endurance et en force produisent des effets similaires chez le sujet sain ([Illi et al., 2012](#)). Bien que l'effet ergogénique du RMT soit encore controversé ([McConnell, 2012](#); [Patel et al., 2012](#)), des études récentes et bien contrôlées montrent que l'IMT ([Romer et al., 2002](#); [Gething et al., 2004](#); [Holm et al., 2004](#)) et que le RMET ([Stuessi et al., 2001](#); [McMahon et al., 2002](#); [Leddy et al., 2007](#)) peuvent augmenter la performance en endurance chez le sujet sain sédentaire ou entraîné. Le mécanisme par

lequel un entraînement spécifique des muscles respiratoires augmente la performance lors d'un exercice global reste mal connu. Il a été montré chez le sujet sain que le RMT n'influçait pas la réponse cardiovasculaire ([Markov et al., 2001](#)) ni les échanges gazeux ([Stuessi et al., 2001](#)) pendant l'exercice. Certaines études ont montré une diminution de la dyspnée ([Romer et al., 2002](#)) et de la concentration sanguine en lactate ([Spengler et al., 1999](#); [McConnell and Sharpe, 2005](#)) pendant l'exercice après une phase de RMT. Une augmentation de la résistance à la fatigue des muscles respiratoires après une phase de RMET ([Verges et al., 2007b](#)) et d'IMT ([Romer et al., 2002](#)) a également été montrée. La diminution de cette fatigabilité suggère que la prévention des effets délétères de la fatigue pourrait constituer un des mécanismes sous-jacent de l'amélioration des performances. Ainsi, le métaboréflexe pourrait être retardé après une phase de RMT ([Witt et al., 2007](#)). Chez le BPCO, l'IMT semble permettre d'augmenter sensiblement la force des muscles inspiratoires et la tolérance à l'effort ([Gosselink et al., 2011](#)), particulièrement chez les patients les plus faibles ([Lotters et al., 2002](#)). Le RMET pourrait également améliorer la force et l'endurance des muscles respiratoires ainsi que la tolérance à l'effort ([Keens et al., 1977](#); [Belman and Mittman, 1980](#); [Levine et al., 1986](#); [Ries and Moser, 1986](#); [Scherer et al., 2000](#); [Mador et al., 2005](#)) et une revue récente semble confirmer ces données ([Geddes et al., 2008](#)). Mador et al. (2005) ont évalué l'effet additionnel de ce type d'entraînement à un programme de réhabilitation à l'exercice sans observer de bénéfices supérieurs. En revanche, seul l'entraînement combiné induisait une amélioration de la force des muscles inspiratoires et une diminution de la fatigabilité du quadriceps à l'exercice. Aucune autre étude similaire n'a été conduite à ce jour. Au-delà de l'effet purement musculaire, l'entraînement des muscles respiratoires pourrait également favoriser une « désensibilisation » de la dyspnée des patients ([Cooper, 2009](#)) mais des travaux supplémentaires sont nécessaires pour objectiver ce phénomène. Les mécanismes par lesquelles le RMET combiné à un entraînement classique permet potentiellement d'améliorer les bénéfices du réentraînement restent à déterminer. Dans ce cadre, ses effets potentiels sur la fonction musculaire périphérique apparaissent comme une piste intéressante à explorer. L'existence de bon et de mauvais répondeurs à la réhabilitation respiratoire semble avoir un lien avec les caractéristiques initiales des patients ([Troosters et al., 2001](#)). De façon similaire, l'efficacité du réentraînement des muscles respiratoires pourrait varier en fonction des caractéristiques initiales du patient (*e.g.* présence/absence faiblesse des muscles respiratoires) et du profil de réponse à l'effort (*e.g.* degré

d'hyperinflation dynamique, prépondérance de la dyspnée/inconfort dans les jambes à l'exercice et à épuisement, fatigabilité des muscles respiratoires/locomoteurs).

A retenir sur la section « BPCO »

Le retentissement de la BPCO sur la fonction neuromusculaire locomotrice et respiratoire a été largement étudié dans la littérature. En périphérie, une diminution de la masse musculaire et une augmentation de la fatigabilité constituent des déterminants importants dans les facteurs limitants la tolérance à l'effort et pour le pronostic vital. Les altérations de la fonction pulmonaires majorent le travail des muscles respiratoires qui tentent de s'adapter à des contraintes mécaniques défavorables (*e.g.* distension, hyperinflation dynamique) et des facteurs de stress systémique (*e.g.* inflammation bas-grade, hypoxémie).

Selon les patients, la dyspnée ou l'inconfort musculaire sont rapportés comme symptôme prépondérant dans la limitation de l'exercice suggérant des profils d'intolérance à l'effort distincts. La faiblesse et la susceptibilité des muscles respiratoires à la fatigue restent controversées et leurs répercussions sur les symptômes restent à clarifier. Les contributions relatives et les relations entre l'hyperinflation dynamique, l'hypoxémie, les altérations de la fonction neuromusculaire respiratoire et locomotrice dans l'intolérance à l'effort sont fortement débattues. Il est fort probable que la fatigue des muscles respiratoires ait une influence sur la fonction des muscles locomoteurs, notamment en raison de son influence sur la distribution du débit cardiaque *via* un métaboreflexe.

La réhabilitation respiratoire pluridisciplinaire et notamment le réentraînement à l'effort (exercice aérobic, musculation segmentaire) constituent des contre-mesures relativement efficaces. L'intérêt d'un entraînement spécifique des muscles respiratoires chez ces patients est controversé et les mécanismes par lesquels un tel entraînement pourrait améliorer la tolérance à l'effort et la qualité de vie restent à clarifier. Ce dernier pourrait notamment influencer la fonction neuromusculaire locomotrice.

DEUXIEME PARTIE : CONTRIBUTION PERSONNELLE

1. Objectifs scientifiques, plan de thèse

Au cours de cette revue de littérature, nous avons pu voir que les mécanismes de la force et de la fatigue neuromusculaire comportaient des mécanismes centraux relatifs à l'activation des unités motrices (fatigue centrale) et des mécanismes liés à l'altération des capacités contractiles du muscle lui-même (fatigue périphérique). Nous avons également vu que l'altération de la fonction neuromusculaire était un dénominateur commun à différentes pathologies chroniques mais qu'elle comportait des singularités selon les cadres cliniques.

L'analyse de la littérature nous a révélé que la stimulation artificielle des troncs nerveux périphériques constitue un outil de choix pour évaluer la force et la fatigue neuromusculaire en s'affranchissant de la volonté du sujet ([Millet et al., 2012b](#)). Dans ce cadre, la neurostimulation magnétique semble présenter certains avantages notamment en termes de tolérance, ce qui la prédispose aux explorations chez le patient. Malgré l'abondance de travaux de qualité, nous avons noté que l'évaluation de la fatigue neuromusculaire souffre d'un manque de standardisation ce qui rend parfois difficile l'interprétation, la comparaison des résultats et la mise en œuvre de ces tests chez le patient.

Ainsi, une grande partie de ce travail est dédiée au développement et à la validation d'un outil d'évaluation de la fatigue neuromusculaire périphérique afin de répondre à des problématiques liées à l'intolérance à l'exercice et aux symptômes rapportées par des patients porteurs de pathologies chroniques variées.

Ainsi, nous avons mis au point un test d'évaluation de la fonction et de la fatigue neuromusculaire du quadriceps en utilisant des procédures de stimulation magnétique du nerf fémoral et un protocole de fatigue susceptible d'être réalisable chez le patient (« Quadriceps intermittent fatigue test » (QIF test) Etude I)

Etant donné que l'influence de sexe, de l'âge et de l'entraînement sur la fonction neuromusculaire peut constituer des facteurs confondants, limitant les interprétations, nous avons évalué l'impact de ces facteurs sur la fonction du quadriceps en utilisant la procédure évoquée ci-dessus (Etude I et II).

Nous avons ensuite évalué la faisabilité et la reproductibilité du QIF test chez des patients porteurs de maladies neuromusculaires et comparé leurs caractéristiques neuromusculaires avec un groupe de sujets sains (Etude III). Nous avons également évalué les relations entre la fonction neuromusculaire, les symptômes et les capacités fonctionnelles de ces patients.

Dans un second temps, nous avons utilisé le QIF test pour répondre à une problématique clinique dans le cadre de l'intolérance à l'effort de patientes porteuses d'un syndrome fibromyalgique (Etude IV). Nous avons cherché à objectiver l'impact de la fonction neuromusculaire dans les limitations de la tolérance à l'effort de ces patients et des anomalies de la nociception.

Enfin, nous avons apporté une contribution dans l'évaluation de la fatigue contractile des muscles locomoteurs dans le cadre de l'étude des mécanismes responsables de la limitation de l'effort de patients porteurs d'une BPCO (Etude V). Au cours de cette étude, nous avons en partie utilisé certaines procédures issues du QIF test. Nous nous sommes également intéressé à la fonction et la fatigue du système musculaire respiratoire qui selon des données récentes de la littérature, pourrait interagir avec la fatigue des muscles locomoteurs. Nous avons ainsi étudié les relations entre ces phénomènes de fatigue locomoteurs et respiratoires, les anomalies de la ventilation, la réponse à l'effort et les symptômes rapportés par les patients.

Enfin, nous avons évalué les effets d'une prise en charge combinant un entraînement aérobie classique sur cycloergomètre et un entraînement spécifique des muscles respiratoires en endurance sur ces mécanismes de fatigue, sur la tolérance à l'effort et sur la qualité de vie des patients BPCO (Etude VI).

1.1 Publications issues des travaux de thèse

Les travaux présents dans ce document de thèse ont fait l'objet de publications acceptées ou soumises dans des revues indexées à comité de lecture international.

Bachasson D., Millet GY., Decorte N., Wuyam B., Levy P., Verges S

Quadriceps function assessment using an incremental test and magnetic neurostimulation: a reliability study.

Journal of electromyography and kinesiology, (Accepté). 2012.

Bachasson D., Decorte N., Millet GY., Levy P., Wuyam B., Verges S

Effect of aging and training on quadriceps function assessed by magnetic stimulation.

Medicine and Science in Sports and Exercise , (Soumis). 2012.

Bachasson D., Guinot M., Wuyam B., Favre-Juvin A., Millet GY., Levy P., Verges S.

Neuromuscular fatigue and exercise capacity in fibromyalgia syndrome.

Arthritis Care And Research. (Paru) 2012.

Bachasson D., Temesi J., Bankole C., Lagrange E, Boutte C, Millet GY., Verges S., Levy P., Feasson L., Wuyam B.

Quadriceps strength and fatigue assessed by femoral nerve magnetic stimulation in myogenic and neurogenic disorders.

Clinical Neurophysiology, (En revision), 2012.

Bachasson D., Wuyam B., Pepin JL, Tamisier R., Levy P., Verges S.

Quadriceps and respiratory muscle fatigue following exhaustive cycling in COPD patients

European Respiratory Journal (Soumis). 2012.

1.2 Autres publications en lien avec les travaux de thèse

D'autres travaux en lien avec les travaux présentés ici ont également été publiés dans des revues indexées à comité de lecture international (voir ANNEXES):

Millet GY., Bachasson D., Temesi T., Wuyam B., Feasson L., Verges S., Levy P.

Neuromuscular fatigue: how to measure it?

Neuromuscular disorders, (Sous presse) 2012.

Verges S., Bachasson D.

Respiratory muscle training: How and who?

Journal of Physiology (London), Comment in CrossTalk from McConnell & Patel: Training the respiratory muscles does/does not improve exercise tolerance. (Sous presse) 2012.

1.3 Communications en lien avec les travaux de thèse

Les travaux présents dans ce document de thèse ont également fait l'objet des communications suivantes :

Validation d'un nouveau test clinique pour l'évaluation de la fonction neuromusculaire.

Congrès Alvéole (Société de Pneumologie de Langue Française).

2012 (Lyon). Poster

Evaluation de la fatigue neuromusculaire des muscles inspiratoires, expiratoires et locomoteurs chez le patient BPCO.

Congrès Alvéole (Société de Pneumologie de Langue Française).

2012 (Lyon). Poster

Evaluation de la fonction neuromusculaire dans les maladies chroniques.

Congrès national de l'association Hautevilloise pour la recherche et l'étude en kinésithérapie (AHREK).

2012 (Hauteville-Lompnes). Communication orale.

Intérêt de l'activité physique dans les situations de handicap et de maladies de chroniques, évaluation préalable ? Quels outils?

6^{ème} journée de la société Dauphiné Savoie de médecine du sport.

2011 (Grenoble). Communication orale.

Evaluation au long cours du bénéfice de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive sur les patients fibromyalgiques bénéficiant d'un réentraînement à l'effort.

Congrès de Société française d'étude et du traitement de la douleur (SFTED).

2010 (Marseille) et 2011 (Paris). Communication orale.

2. Méthodologie générale

Les techniques utilisées ainsi que les variables et paramètres mesurés dans le cadre de ce travail de thèse sont décrits dans la section suivante.

2.1 Anthropométrie

2.1.1 Masse grasse corporelle

L'estimation de la masse grasse corporelle par la mesure des plis cutanés permet d'évaluer l'adiposité (pourcentage de masse grasse) chez un sujet de façon simple et rapide. Cette technique apporte donc des informations complémentaires (en plus de l'indice de masse corporelle (IMC) classiquement utilisé) pour la caractérisation des sujets ou patients étudiés. La méthode s'est avérée relativement comparable avec les méthodes d'imagerie par résonnance magnétique, d'absorptiométrie aux rayons X, et d'impédancemétrie ([Thibault et al., 2010](#)). La technique présente cependant des limitations notamment chez le sujet en surpoids ou en cas de déshydratation sévère.

Nous avons utilisé l'équation de Durnin et Womersley ([1974](#)) qui prend en compte 4 plis et qui a été élaborée sur la base d'une technique de pesée hydrostatique (pesée successive dans l'eau et dans l'air) permettant l'évaluation de la densité corporelle. Cette méthode a été validée pour les deux sexes ([Peterson et al., 2003](#)) et sa validité par rapport aux techniques de références a été démontrée ([Lean et al., 1996](#)). Nous avons utilisé une pince Harpenden® qui ne nécessite pas de calibration ni d'entretien qui est l'appareil de référence dans ces mesures (voir Figure 6). On calcule dans un premier temps la densité corporelle estimée :

$$\text{Densité corporelle} = C - [M \times \text{Log}^{10}(\Sigma 4\text{plis})]$$

$$\Sigma 4 \text{ plis (mm)} : \text{Biceps} + \text{Triceps} + \text{Sous-scapulaire} + \text{Supra-iliaque}$$

Puis le pourcentage de masse grasse estimé :

$$\% \text{ Masse grasse} = [(4.95 / \text{Densité corporelle} - 4.5) \times 100]$$

Les constantes utilisées sont présentées dans le Tableau 1 ci-dessous.

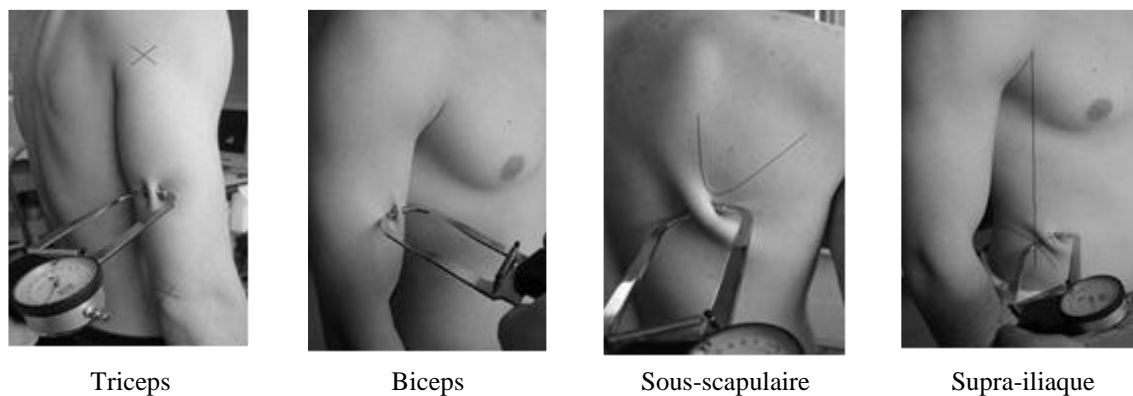


Figure 6. Technique de mesure des plis cutanés ([Maton, 2008](#)).

Tableau 1. Constantes utilisées pour l'estimation de la densité corporelle

Age	17-19 ans	20-29 ans	30-39 ans	40-49 ans	> 50 ans
Hommes					
C	1,1620	1,1631	1,1422	1,1620	1,1715
M	0,0678	0,0632	0,0544	0,0700	0,0779
Femmes					
C	1,1549	1,1599	1,1423	1,1333	1,1339
M	0,0678	0,0717	0,0632	0,0612	0,0645

2.1.2 Estimation du volume musculaire du quadriceps

La force musculaire est proportionnelle à la surface de section d'un muscle ([Bernard et al., 1998](#)) ou de son volume. La technique de référence pour l'évaluation de la surface de section du volume d'un muscle est l'imagerie par résonance magnétique. Le rapport de la force à la surface de section au volume permet d'objectiver indirectement des atteintes intrinsèques d'un muscle ou d'un groupe de muscles (voir Figure 7 ci-dessous).

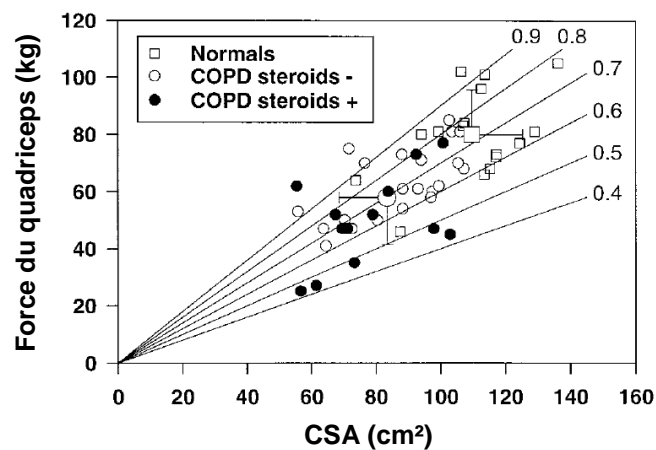


Figure 7. Relation entre la force isométrique du quadriceps et sa surface de section (CSA) dans une population de sujets, de patients porteurs de BPCO. Dans un sous-groupe de patients BPCO ayant reçu une corticothérapie au long cours. On observe que certains d'entre eux présentent un ratio Force/CSA inférieure aux valeurs obtenues dans le groupe sain témoignant d'une altération des qualités intrinsèques musculaire ([Bernard et al., 1998](#)).

Nous avons donc utilisé une technique d'estimation anthropométrique du volume musculaire du quadriceps selon la méthode de Jones et Pearson ([Jones and Pearson, 1969](#)). Le principe de cette technique est de mesurer trois circonférences de cuisse afin de calculer la somme volumique de trois demi cônes tronqués (C1 : pli sous fessier, C2 : tiers de la distance du grand trochanter à l'interligne fémoro-tibial ; C3, interligne fémoro-tibial). On estime ensuite l'épaisseur de la graisse sous-cutanée en mesurant le pli cutané antérieur au niveau de C2 (car estimé constant sur toute la hauteur de la cuisse). On mesure également la hauteur (h) séparant chaque circonférence. Le volume d'un demi cône tronqué (V_c) est donné par $V_c = 1/6\pi h(r^2 + rR + R^2)$ où r est le rayon du cercle supérieur du cône et R le rayon du cercle inférieur du cône retransché de la moitié de l'épaisseur du pli cutané mesuré en C2.

L'estimation anthropométrique du volume musculaire du quadriceps est facile et rapide à mettre en œuvre. Elle permet d'étudier le ratio de la force produite sur le volume musculaire (cf. supra). Elle manque cependant de procédures de validation à grande échelle. De plus, elle ne permet pas d'étudier la composition intrinsèque du muscle et de déceler des anomalies telles les infiltrats lipidiques et la fibrose (myopathies, neuropathies) pouvant être responsables d'une altération du ratio de la force sur le volume musculaire.

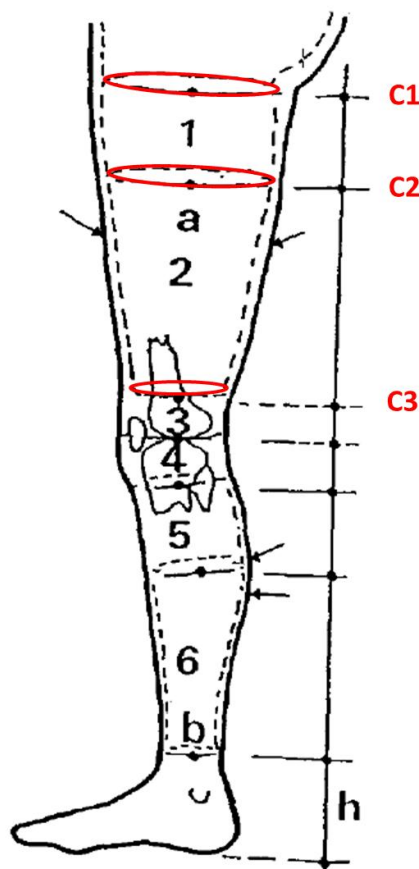


Figure 8. Estimation du volume musculaire du quadriceps selon Jones et Pearson. Se référer au texte ci-dessus.

2.2 Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR)

Ce sont principalement les patients BPCO de l'étude V-VI qui ont subi ces examens bien que les sujets et patients des études I-IV aient subi une exploration minimale de la fonction pulmonaire *via* une spirométrie classique.

La spirométrie est une mesure physiologique qui étudie les volumes d'air mobilisables (volumes pulmonaires statiques) et les débits (volumes pulmonaires dynamiques) qu'un individu inspire et expire au cours du temps (voir Figure 9 et Figure 10). La mesure des volumes et des débits mobilisables constitue l'examen de base de la fonction pulmonaire. Il est également possible d'apprécier volumes pulmonaires non mobilisables (détermination de la capacité pulmonaire totale, volume résiduel) lors d'une pléthysmographie corporelle et les capacités de diffusion de la membrane alvéolo-capillaire. La mesure de ces volumes non mobilisables permet notamment d'étudier l'état de distension du thorax de patients BPCO (Etude V et VI), prérequis dans l'évaluation de l'hyperinflation dynamique lors de l'exercice (voir section 2.3.7 Mesure répétée de la capacité inspiratoire).

Ces examens permettent le diagnostic des pathologies respiratoires, le suivi de leur évolution ainsi que l'efficacité des traitements mis en œuvre. Les conditions de réalisation de la spirométrie ont été standardisées par un groupe de travail de l'American Thoracic Society (ATS) et l'European Respiratory Society (ERS) ([Miller et al., 2005](#)). Les valeurs normales qui ont été utilisées sont celles publiées par l'ERS ([Celli et al., 2004](#)).

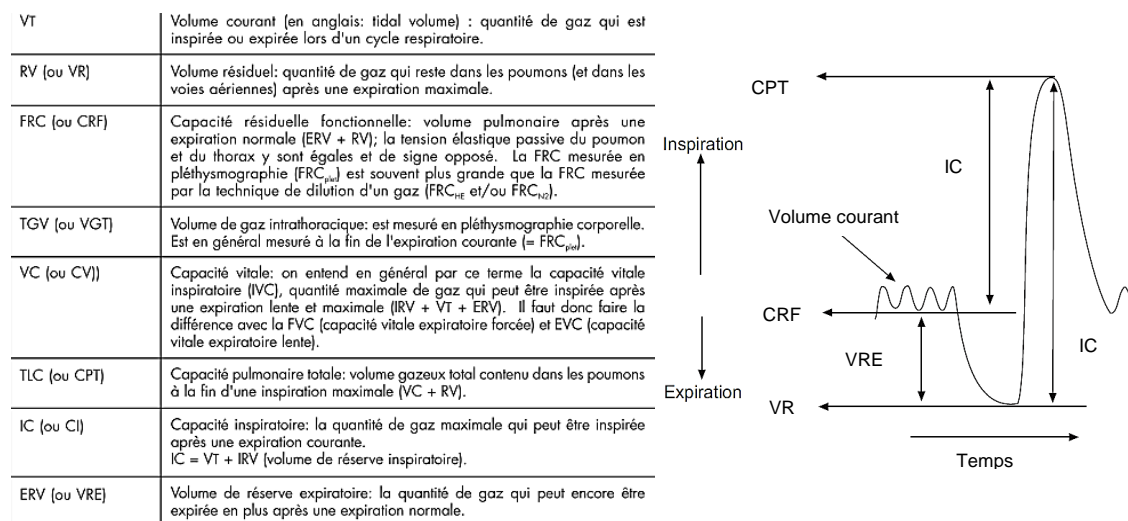


Figure 9. Volumes pulmonaires statiques mesurés au cours d'une spirométrie (Miller et al., 2005).

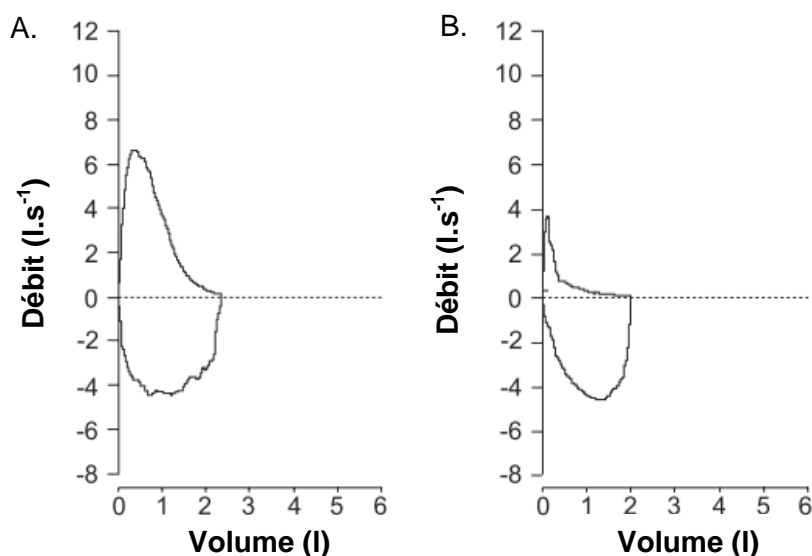


Figure 10. Courbes débit/volume, normale (A.) et chez un patient BPCO (B.) souffrant d'une obstruction bronchique sévère (Miller et al., 2005).

2.3 Exploration fonctionnelle à l'exercice (EFX)

L'EFX est un test de diagnostic intégré mettant en jeu simultanément des adaptations musculaires, hémodynamiques, respiratoires et métaboliques ([McKelvie and Jones, 1989](#)). Elle constitue l'examen de référence pour évaluer la tolérance à l'exercice et permet de mettre en évidence les facteurs impliqués dans ses limitations ([Jones and Killian, 2000](#)). Elle se distingue donc de l'épreuve d'effort cardiologique classique dont le seul objectif est de démasquer des anomalies telles que l'ischémie coronarienne ou des troubles rythmiques. L'EFX constitue donc un des examens clef pour juger les relations entre les symptômes et les réponses fonctionnelles ([Aguilaniu et al., 2007](#)). L'EFX est systématiquement précédée par une exploration fonctionnelle minimale de repos adaptée à la situation clinique comme l'électrocardiographie, la spirométrie, la pléthysmographie et les gaz du sang. Elle est classiquement pratiquée sur une bicyclette ergométrique disposant d'un frein électromagnétique, permettant une mesure précise de la puissance développée par le sujet ; elle est souvent pratiquée sur tapis roulant outre-Atlantique. Cette exploration a été utilisée dans toutes les études de ce travail.

2.3.1 Protocoles d'exercice

On distingue les EFX à charge incrémentales qui sont classiquement utilisées pour évaluer la puissance maximale aérobie (W_{peak}) et la consommation maximale d'oxygène ($VO_{2,peak}$) et les EFX à charge constante. Nous avons utilisé une bicyclette ergométrique (Ergometrics 800, Ergoline, Bitz, Allemagne) dont la résistance par frein magnétique pouvait être modulée *via* un ordinateur. La hauteur de la selle est ajustée pour que l'extension maximale du membre inférieur en bas de course corresponde à une flexion de genou d'environ 15°. Le sujet est également libre de régler la position du guidon afin d'adopter la position la plus confortable possible. Le test était organisé en quatre phases: une phase d'observation repos (3 min), un échauffement (2-3 min à 20% de la charge maximale théorique), un exercice incrémental comprenant des paliers d'1 min (Etudes I, II, III, IV) ou de 2 min (Etude V et IV), une phase de récupération active (5 min). La fréquence de pédalage était libre mais devait être comprise entre 60 et 90 tours.min⁻¹ mais la cadence préférentielle devait ensuite être maintenue jusqu'à épuisement. La charge de l'échauffement et le niveau des incréments étaient définis selon les recommandations standards ([Pollock et al., 2000](#)) afin d'obtenir une durée totale d'effort comprise entre 8 et

12 min et ajustée en fonction du cadre clinique (patient respiratoire, neuromusculaire, syndrome fibromyalgique). L'EFX à charge constante a été utilisée seulement dans les études V et VI afin d'évaluer la réponse à l'exercice, l'endurance globale et la fatigue des muscles respiratoires et locomoteurs induite par un exercice à haute intensité.

2.3.2 Mesures du débit ventilatoire et échanges gazeux

Le patient était équipé d'un embout buccal relié à un système de mesure permettant la mesure des débits (pneumotachographe) et l'évaluation des échanges gazeux (O₂, CO₂) cycle à cycle *via* un Permapur® et un analyseur de gaz (Medisoft, Dinant, Belgique). Avant chaque épreuve, une procédure de calibration des analyseurs gazeux et du pneumotachographe était réalisée à l'aide d'un mélange gazeux étalon et d'une seringue de calibration.

2.3.3 Electrocardiogramme et pression artérielle

Un électrocardiogramme à 12 dérivations et un tensiomètre permettaient respectivement le suivi du tracé cardiaque et de la tension artérielle.

2.3.4 Evaluation des symptômes perçus

La dyspnée et la sensation d'inconfort dans les jambes étaient mesurées tout au long de l'exercice *via* une échelle visuelle analogique (EVA) de 10 cm. Le niveau 0 correspondant à « aucun essoufflement/aucun inconfort dans les jambes » et le niveau 10 correspondant à « l'essoufflement maximal jamais ressenti/l'inconfort dans les jambes maximal jamais ressenti » en prenant soin d'expliquer au patient que le niveau 10 impliquait un niveau d'épuisement susceptible d'entraîner l'arrêt de l'exercice dans des délais brefs. Cette méthode permet d'évaluer et de quantifier la perception subjective de la dyspnée et de la fatigue musculaire au cours de l'exercice. Elle s'est révélée être reproductible ([Hamilton et al., 1996](#)) et sensible aux changements sous l'effet d'une thérapeutique ou au contraire, lors d'une aggravation de la maladie ([O'Donnell et al., 1998a](#)).

2.3.5 Hématose au repos et au cours de l'exercice

Gaz du sang

L'analyse des gaz du sang artériel permet d'évaluer le contenu du sang en oxygène et en dioxyde de carbone. Elle permet également d'évaluer la saturation de l'hémoglobine en oxygène ainsi que l'acidité (pH) du sang. Un prélèvement capillaire peut être réalisé à l'oreille en prenant soin d'appliquer au préalable une crème hyperhémiante permettant « d'artérialiser » le sang prélevé. Le sang est recueilli dans un tube capillaire hépariné puis analysé dans un appareil ambulatoire (RAPIDLab®1200, Siemens). Au cours de l'exercice, un prélèvement réalisé en fin d'échauffement et à l'effort maximal permet la détermination du niveau d'hypoxémie induite à l'effort.

Evaluation de la saturation artérielle par oxymétrie

La saturation artérielle en oxygène par oxymétrie pulsée (SpO_2) était également mesurée à l'oreille. Elle permet une mesure aisée de la saturation artérielle en O_2 particulièrement lorsque le sujet est en mouvement. Cependant, elle ne donne qu'une évaluation des paramètres des gaz du sang et ne représentent qu'une estimation de la pression partielle artérielle en O_2 , contrairement à la gazométrie artérielle évoquée ci-dessus.

2.3.6 Concentration sanguine en lactate

A la fin de chaque épreuve (3 min après épuisement), un prélèvement de sang était effectué au bout du doigt et analysé pour la concentration en lactate (NOVA +, Nova Biomedical Corporation, Waltham MA, USA). Elle est utilisée chez le sujet sain comme un critère supplémentaire pour évaluer la maximalité de l'épreuve (si $>8\text{mmol.l}^{-1}$). L'EFX étant majoritairement limitée par les symptômes chez le patient, cette mesure était utilisée afin d'apprécier le degré de sollicitation musculaire induit par l'exercice.

2.3.7 Mesure répétée de la capacité inspiratoire

La mesure de la capacité inspiratoire permet d'objectiver le volume pulmonaire opérationnel au cours de l'exercice. En pratique, elle permet de situer plusieurs courbes débit-volume de l'exercice par rapport à la courbe débit-volume maximale réalisée au repos. Chez le patient BPCO, elle permet d'évaluer le niveau d'hyperinflation dynamique

et les contraintes ventilatoires se développant au cours de l'exercice ([O'Donnell and Webb, 2008](#)). Ainsi, cette technique n'a été utilisée que dans les études V et VI chez les patients BPCO.



Figure 11. Patiente au cours d'une EFX.

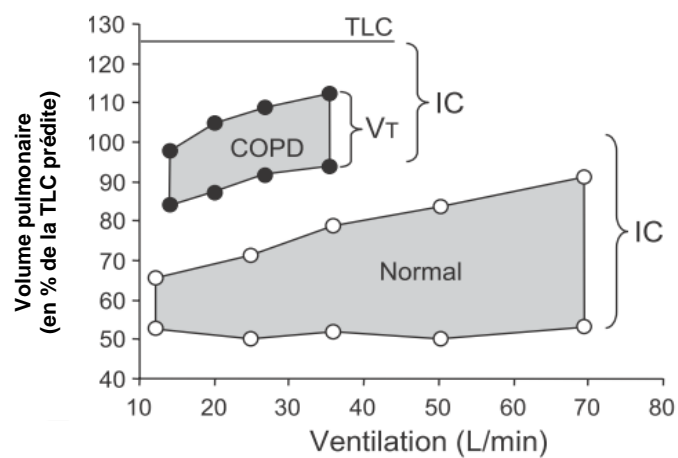


Figure 12. Volumes pulmonaires opérationnels évalués par des mesures répétées de la capacité inspiratoire (IC), du au cours d'une EFX incrémentale chez un sujet normal et chez un BPCO ([O'Donnell and Webb, 2008](#)).

2.4 Evaluation de la fonction neuromusculaire

2.4.1 Evaluations du quadriceps, QIF test

Nous avons tenté de mettre au point un test de fatigue du quadriceps capable de i) mesurer la force, l'endurance et la fatigue au cours d'une seule et même session, ii) de différencier les facteurs périphériques et centraux de la fatigue en utilisant la neurostimulation magnétique, iii) de limiter l'influence des facteurs psychologiques et/ou motivationnels en utilisant de multiples évaluations au cours d'un exercice incrémental, isométrique et intermittent. Nous avons choisi d'utiliser un mode de contraction isométrique car il est facile à standardiser, progressif, et donc facilement utilisable chez le malade. Le mode isométrique permet également de limiter l'influence des facteurs ostéo-articulaires qui sont susceptibles d'être présents chez le sujet âgé ou chez le patient neuromusculaire. Nous avons baptisé ce test le « quadriceps intermittent fatigue test » (QIF test).

Dispositif expérimental

Une vue d'ensemble du dispositif expérimental est illustrée dans la Figure 13. Les mesures sont réalisées en générale sur la jambe droite sauf en cas d'antécédents traumatiques ou dégénératifs sur le genou droit. Le sujet est confortablement installé sur un banc quadriceps modifié. Le genou est fléchi à 90° et la hanche à 130° afin de favoriser l'accès au triangle fémoral. La force volontaire et évoquée par neurostimulation magnétique du nerf fémoral est mesurée *via* une jauge de contrainte (SBB 200kg Tempo Technologies, Taipei, Taiwan) reliée à une sangle inextensible. Les mouvements compensatoires étaient limités par 2 sangles au niveau du thorax et de l'abdomen. Il est demandé aux sujets de garder les mains sur l'abdomen. Un biofeedback visuelle de la force produite et de la force cible est fourni au patients

Neurostimulation magnétique

Nous utilisons une bobine en forme de 8 de 45mm pour la stimulation magnétique du nerf fémoral générée par deux stimulateurs Magstim 200 (2,5 Tesla) couplés entre eux *via* un appareil (Bistim Module, Magstim) permettant de contrôler l'intervalle des stimuli et donc de générer un stimulus simple (twitch, Tw) ou des stimuli paires (doublets) à 10 ou à 100

Hz (Db_{10} et Db_{100} , respectivement). Tous les stimuli sont administrés à la puissance maximale du stimulateur. La bobine est placée au niveau du triangle fémoral, le grand axe de la bobine parallèle au pli de l'aîne, en regard du nerf fémoral. Il est important de faire essayer au sujet la neurostimulation en stimulant de petits groupes musculaires comme les extenseurs du poignet afin de limiter l'appréhension et familiariser le sujet. Cet accompagnement est nécessaire afin de garantir une coopération optimale du sujet pendant le test et un bon relâchement musculaire lors des stimulations. Le site optimal de stimulation est identifié en déplaçant légèrement la bobine pour obtenir la plus grande réponse mécanique (twitch) et électrophysiologique (Onde M, cf. infra) lors d'un stimulus simple. Le site définitif est ensuite marqué sur la peau.

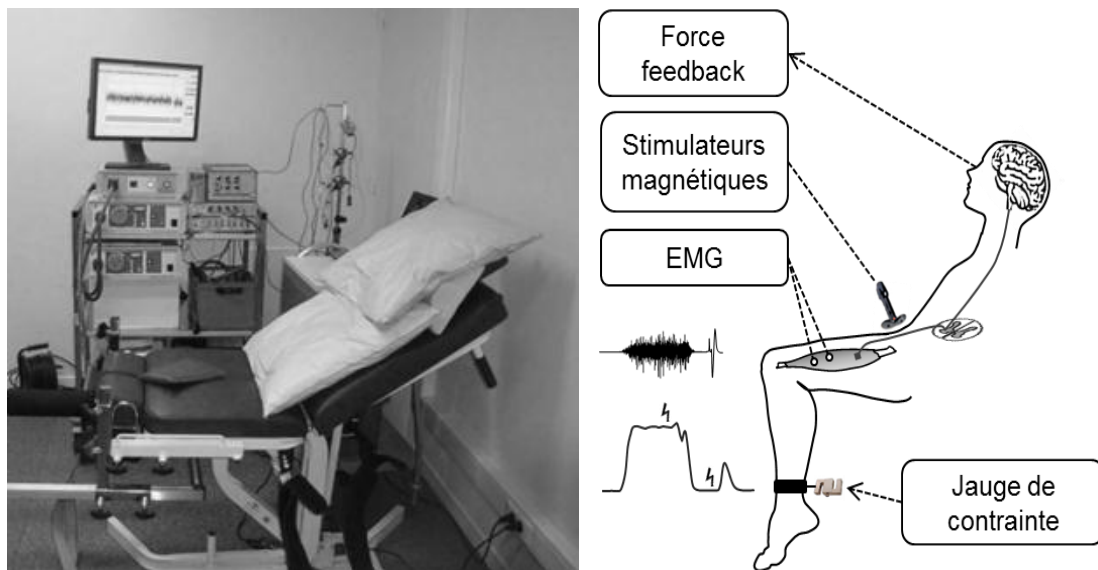


Figure 13. Vue d'ensemble du dispositif expérimental. Se référer au texte.

Vérification de la supramaximalité magnétique

La supramaximalité de la stimulation est vérifiée en mesurant la T_w et l'amplitude de l'onde M à des intensités décroissantes (100, 95, 90, 85 et 80% de l'intensité maximale du stimulateur ; voir Figure 14). Si la diminution de la T_w ou de l'onde M est $>10\%$ à 80% de l'intensité maximale, la supramaximalité n'est pas optimale et compromet donc la cohérence des mesures (risque important de sous-estimation de la force et de surestimation de la fatigue ([Polkey et al., 1996a](#))).

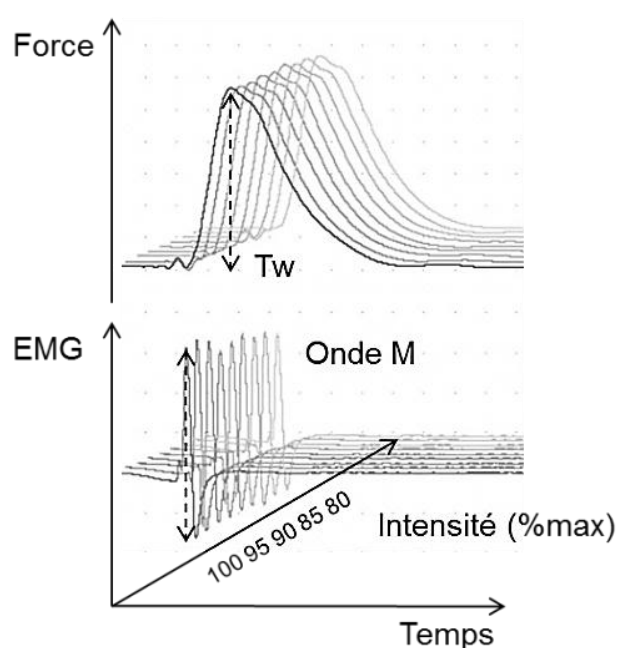


Figure 14. Vérification de la supramaximalité de la stimulation chez un sujet en étudiant l'amplitude de la secousse évoquée (T_w) et l'amplitude de l'onde M associée à des intensités décroissantes de stimulation.

Electroneuromyographie de surface (EMG)

Le signal EMG du vaste latérale (VL) considéré comme le reflet de l'activité EMG globale du quadriceps ([Place et al., 2007](#)) est enregistré avec une paire d'électrodes de 20mm de diamètre (Meditrace 100, Kendall, Mansfield MA, USA) espacées de 25mm. Les poils sont au préalable rasés et une légère abrasion de la peau est réalisée afin de diminuer l'impédance électrique entre les 2 électrodes ($<10k\Omega$). La position des électrodes sur le VL est définie selon les recommandations SENIAM ([Hermens et al., 2000](#)). Le signal EMG est amplifié (BioAmp, AD instruments, Medford, USA), filtré (5-500Hz) et enregistré avec une fréquence d'échantillonnage de 2000Hz sur un appareil dédié (PowerLab, ADInstruments).

Description du QIF test

Les principales étapes du test sont illustrées dans la Figure 16. Le sujet réalise 5 contractions sous maximales du quadriceps afin de se familiariser avec le biofeedback/bande son (cf. infra) et de garantir un échauffement minimal. Le sujet réalise ensuite trois contractions maximales volontaires de 5s (MVC) avec 1 min de repos entre chaque MVC afin de garantir une potentiation maximale ([Kufel et al., 2002](#)). La séquence d'évaluation initiale (Pré) est ensuite réalisée. Elle comprend une MVC pendant laquelle un doublet à 100 Hz ($Db_{100,s}$) est administré immédiatement suivi d'un doublet à 100 Hz (Db_{100}) puis d'un doublet à 10 Hz (Db_{10}) 4s plus tard. Après 15 s de repos, une deuxième MVC est réalisée pendant laquelle une twitch simple est administrée (Tw_s) suivi d'une autre twitch (Tw_p) (voir Figure 16). Les stimulations à haute (Db_{100}) et basse fréquences (Db_{10}) administrées sur le muscle relâché permettent de distinguer la fatigue périphérique haute et basse fréquence. La stimulation simple (Tw_p) donne une information globale sur l'efficacité du couplage excitation-contraction. Des stimulations surimposées à haute fréquence ($Db_{100,s}$) semblent améliorer la robustesse de la mesure de l'activation volontaire ([Place et al., 2007](#)). Cependant, la réalisation de stimulations paires requiert un matériel complexe ce qui peut rendre encore plus difficile la mise en place de ce test dans un environnement clinique.

Après l'évaluation Pré, le sujet réalise des séries de 10 contractions sous maximales de 5 s entrecoupées de 5 s de repos à un certain pourcentage ($\pm 2.5\%$) de la force maximale volontaire (10% pour le premier palier, 20% pour le second palier, etc...) jusqu'à

épuisement. Le rythme de contraction et de relâchement est donné par une bande sonore. L'exercice est arrêté lorsque de la sujet ne parvient plus à atteindre la force cible (cible non atteinte pendant 2.5 s et lors de deux contractions successives). Une séquence d'évaluation similaire à Pré est réalisée 5s après la fin de chaque palier, à épuisement (Exh) et après 30 min de récupération (Post30). L'évaluation à Post30 est précédée de deux MVC afin de garantir de nouveau la potentiation maximale des réponses musculaires évoquées.

Traitements des données

Les paramètres suivants sont calculés à partir des réponses mécaniques à la neurostimulation magnétique : latence, amplitude, durée, vitesse maximale de contraction et de relaxation, ratio de Db_{10}/Db_{100} ($Db_{10:100}$, indice de fatigue basse-fréquence ([Verges et al., 2009](#))). Nous avons principalement analysé l'onde M évoquée par un stimulus et nous rapportons sa latence, son amplitude, sa durée et son aire. L'activation volontaire (VA) est calculée selon :

$$VA = [1 - (Db_{100,s} / Db_{100})] \times 100$$

Une correction est appliquée lorsque la stimulation surimposée n'est pas administrée à la force maximale pendant la réalisation de la MVC ([Strojnik and Komi, 1998](#)). Nous rapportons également le nombre total de contractions (index d'endurance), le travail musculaire fourni pendant chaque contraction (produit force-temps), le ratio de la dernière contraction sous maximale sur la première MVC à Exh (indice de maximalité), le root mean square (RMS) du signal EMG généré pendant chaque contraction maximale et sous maximale (normalisé avec l'onde M de la twitch potentiée).

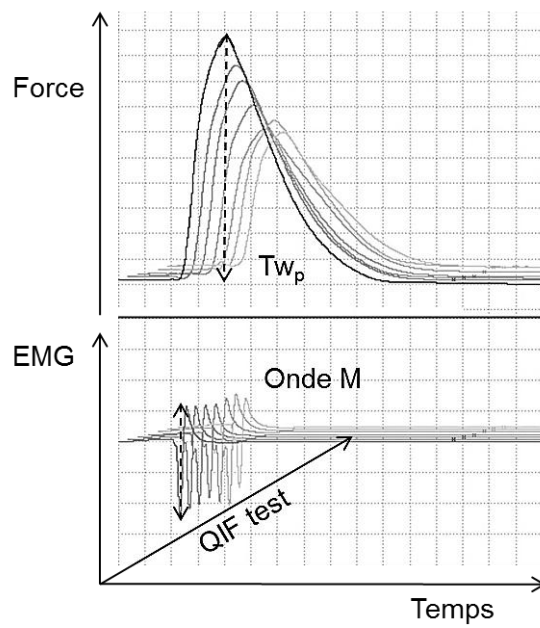


Figure 15. Evolution de Tw_p et de l'onde M au cours du QIF test.

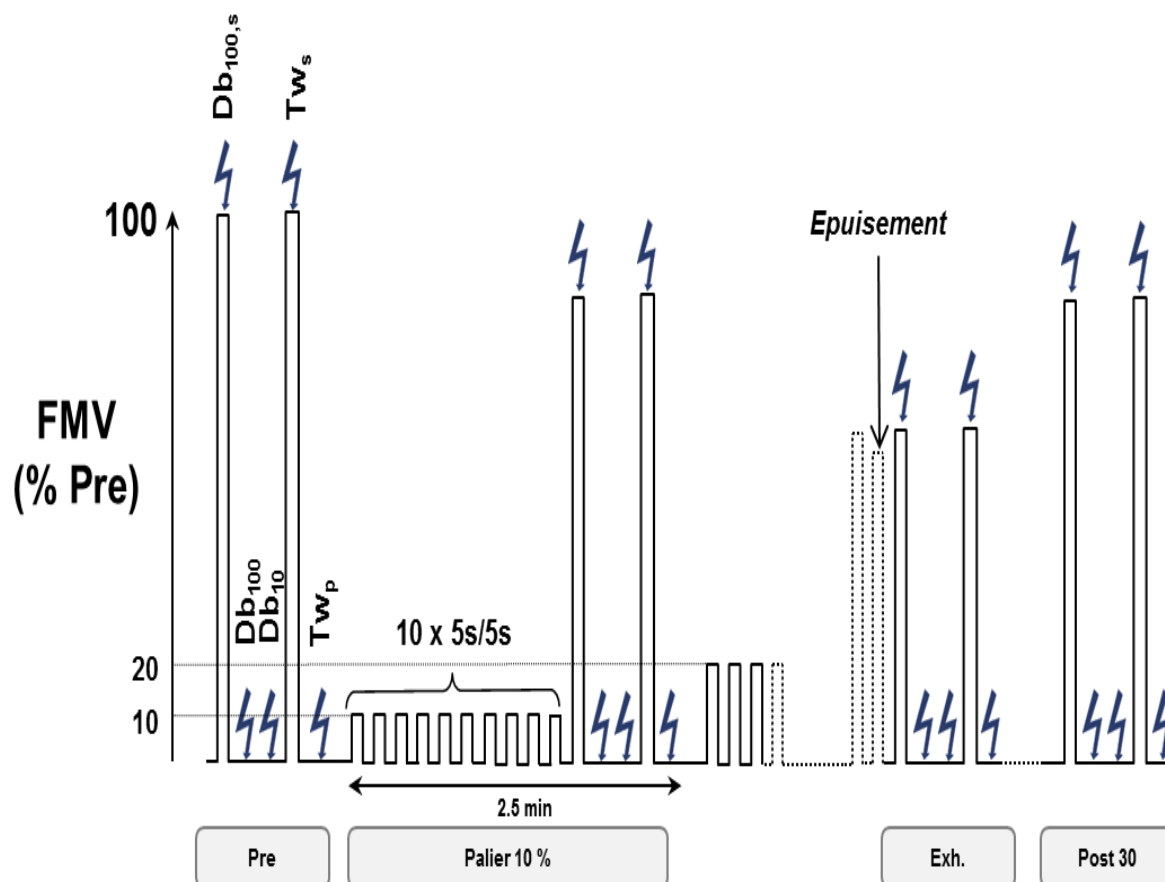


Figure 16. Vue d'ensemble du QIF test. Se référer au texte.

2.4.2 Evaluations des muscles respiratoires

Ces évaluations ont été réalisées chez les sujets BPCO de l'étude V et VI. Elles ont permis l'évaluation de la force des muscles respiratoires et le niveau de fatigue induite par une EFX à charge constante.

Pression buccale et nasale

La pression buccale est mesurée par le biais du port latéral d'une pièce buccale équipée d'un moule labial. Cette pièce peut être hermétiquement fermée par un bouchon mais comprend une petite fuite (~2mm de diamètre) afin de prévenir la fermeture de la glotte pendant les manœuvres inspiratoires maximales. La pression nasale est mesurée au moyen d'un dispositif artisanal comprenant une seringue de 5 ml de volume et un embout mou permettant un contact étanche avec la narine du patient. L'extrémité de la seringue est adaptée à un cathéter et est reliée à un capteur de pression.

Pression gastrique, œsophagienne et transdiaphragmatique

La pression gastrique (P_{ga} ; reflet de la pression abdominale) et la pression œsophagienne ($P_{œs}$; reflet de la pression pleurale) sont mesurées par l'intermédiaire de deux sondes de type ballon-cathéter (longueur 130cm, diamètre, 1mm) introduites par une narine. Au préalable, une anesthésie locale de la muqueuse nasale et du pharynx est réalisée *via* une pulvérisation de lidocaïne 2%. Il était néanmoins préférable que le patient conserve un minimum de sensibilité au niveau du pharynx afin de faciliter la déglutition et il convient donc de limiter l'ingestion de lidocaïne (en pulvérisant avec la tête penchée vers l'avant). Les cathéters sont séparément connectés à deux capteurs de pression (model DP45-30; Validyne, Northridge, CA) branchés sur une carte d'acquisition elle-même reliée à un ordinateur disposant d'un logiciel d'exploitation de données (PowerLab, AD Instruments, UK) permettant de convertir le signal électrique en données numériques et de l'exploiter sous forme de graphique. Une calibration des capteurs de pression est réalisée au préalable à l'aide d'un manomètre à eau. La pression transdiaphragmatique était définie telle que $P_{di} = P_{œs} - P_{ga}$ étaient obtenue par soustraction point par point en temps réel, visualisable sur un canal virtuel créé sur le logiciel d'acquisition de données (voir Figure 19).

Détail du placement des ballons cathéter

Le patient est confortablement installé en semi-décubitus. Après mouchage, un ballon-cathéter est introduit dans la narine du sujet qui lui paraît la plus dégagée (lors d'un reniflement avec la narine opposée fermée). Puis, nous faisons progresser horizontalement le ballon cathéter le long du plancher nasal. Une fois parvenue au niveau de l'oropharynx, le contact du ballon avec la glotte entraîne la plupart du temps un réflexe de toux ou un réflexe nauséux. Le sujet est ensuite invité à déglutir. Nous faisons ensuite progresser le ballon jusqu'à l'estomac tandis que le patient continue à déglutir. L'opération est répétée avec le second ballon. Les deux cathéters sont ensuite reliés aux capteurs de pression puis 2 ml d'air sont injectés dans chacun des ballons à l'aide d'une seringue graduée. Le sujet est ensuite assis pour réaliser le positionnement final des ballons. Des sniffs (ou manœuvres de reniflement) sont ensuite réalisés par le sujet afin de s'assurer que les deux ballonnets sont bien localisés dans l'estomac (transmission d'une pression positive liée à la descente du diaphragme lors de la manœuvre). Nous retirons ensuite 1.5 ml d'air dans le ballon relié au capteur identifié comme renseignant la P_{ces} . Le ballonnet est lentement retiré jusqu'à l'obtention d'une pression négative (lors d'un sniff) puis retiré 10 cm plus haut après la première dépression observée et jusqu'à disparition des variations de pression liée à l'activité cardiaque. Avant de fixer solidement les cathéters au nez du patient par de la bande adhésive, nous vérifions au cours de manœuvres expiratoires et inspiratoires libres et contre des voies aériennes closes, la cohérence des signaux de pression obtenus ([American Thoracic Society/European Respiratory, 2002](#)).

De façon analogue au quadriceps, il est possible de mesurer la force maximale volontaire générée par muscles inspiratoires ou expiratoires. Ces manœuvres sont simples à réaliser et permet l'estimation globale de la force des muscles inspiratoires et expiratoires. Comme toutes les manœuvres volontaires, les valeurs dépendent de la coopération du sujet et de sa capacité à fournir à l'effort maximal. On distingue la pression buccale inspiratoire maximale (MIP), la pression expiratoire buccale maximale (MEP) et la pression nasale lors d'un reniflement maximale (SNIP) ([American Thoracic Society/European Respiratory, 2002](#)).

La MIP est mesurée après une expiration totale (*i.e.* volume résiduel) tandis que la MEP est mesurée après une inspiration totale (*i.e.* capacité pulmonaire totale). On demande

ensuite de réaliser un effort inspiratoire maximal (MIP) et expiratoire maximale (MEP) pendant 4 s en encourageant vigoureusement le patient. Chaque manœuvre est répétée jusqu'à l'obtention de valeurs reproductibles (la pression maximale doit idéalement être maintenue 1 s afin de pouvoir effectuer une moyenne, plus reproductible que la valeur pic). Lors d'une MEP, il est demandé aux sujets de maintenir une pression sur ses joues afin de limiter la participation des muscles buccaux. De façon similaire, les manœuvres de reniflement maximale sont répétées jusqu'à l'obtention de valeurs reproductibles (~10 fois la plupart du temps ([Lofaso et al., 2006](#))).



Figure 17. Sujet réalisant successivement une manœuvre d'inspiration maximale, une manœuvre d'expiration maximale et une manœuvre de reniflement maximale.

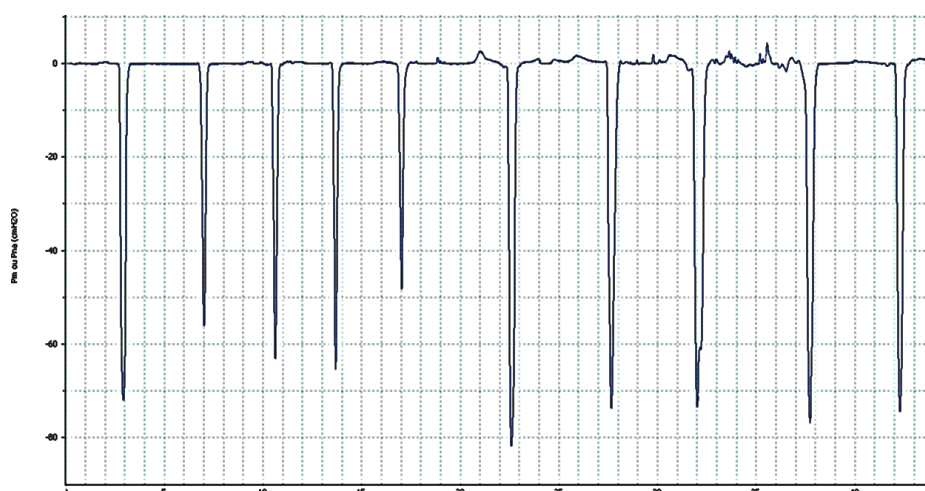


Figure 18. Série de sniffs mesurées en pression nasale (cmH₂O).

Neurostimulation magnétique phrénique et abdominale

La neurostimulation magnétique cervicale des nerfs phréniques permet d'étudier la contractilité du diaphragme de façon non coopérante ([Polkey et al., 1996b](#)). De façon similaire, la stimulation magnétique des racines nerveuses thoraciques permet d'évaluer la contractilité des abdominaux ([Verges et al., 2010](#)). C'est donc une technique de choix pour apprécier les modifications de la contractilité des muscles respiratoires induite par un exercice fatigant ([Verges et al., 2010](#)).

Nous utilisons une bobine circulaire de 90mm de diamètre et le champ magnétique de 2,5 Tesla est généré par un stimulateur MAGSTIM 200 (Magstim Co.Ltd, SA34 0HR, Pays de Galles Royaume-Uni) à une fréquence de 1 Hz. La stimulation cervicale entraîne une secousse du diaphragme ($P_{di,tw}$) et la stimulation thoracique une secousse des abdominaux ($P_{ga,tw}$). Le sujet est installé sur un tabouret assis-genou (favorisant la standardisation de la position du rachis). La stimulation cervicale des nerfs phréniques est appliquée avec le centre de la bobine au niveau du processus épineux de la septième vertèbre cervicale ([Similowski et al., 1989](#)). La stimulation thoracique des racines nerveuses innervant les abdominaux est appliquée avec le centre de la bobine au niveau du processus épineux de la dixième vertèbre thoracique ([Verges et al., 2010](#)). Des ajustements mineurs de la position de la bobine sont réalisés afin d'obtenir la plus grande $P_{di,tw}$ lors de la stimulation cervicale et la plus grande $P_{ga,tw}$ lors de la stimulation thoracique. La position finale est marquée sur la peau du patient. Pour limiter l'effet de la potentiation ([Mador et al., 1994](#)), le sujet réalise trois MIP puis une série de six stimulations cervicales est appliquée. Après trois stimulations, deux MIP sont de nouveau réalisées afin de limiter la dépotentiation. La stimulation thoracique est également précédée de MEP et suit la même séquence. Les stimulations sont appliquées en apnée avec les voies aériennes fermées (pince nez) à un volume respiratoire correspondant à la capacité résiduelle fonctionnelle à laquelle la cage thoracique est considérée comme étant à son meilleur niveau de relaxation. Les stimulations appliquées à des niveaux différents de P_{ces} sont rejetés post-hoc. Pour l'analyse des données, on considère la moyenne de toutes les réponses restantes. Pour la stimulation cervicale, on rapporte également le ratio $P_{\text{ces,tw}}/P_{ga,tw}$ comme indice de la fatigue extra-diaphragmatique. La procédure a montré une excellente reproductibilité inter et intra-jour chez le sujet sain et a montré sa capacité à évaluer la fatigue des muscles respiratoires au cours d'un précédent travail ([Verges et al., 2010](#)). Nous n'avons pas évalué la

supramaximalité des stimulations chez les patients de l'étude V et IV afin de limiter le nombre de stimulations. Cette dernière a cependant été montrée de façon répétée, y compris dans notre laboratoire ([Mador et al., 2003a](#); [Verges et al., 2009](#); [Verges et al., 2010](#)).

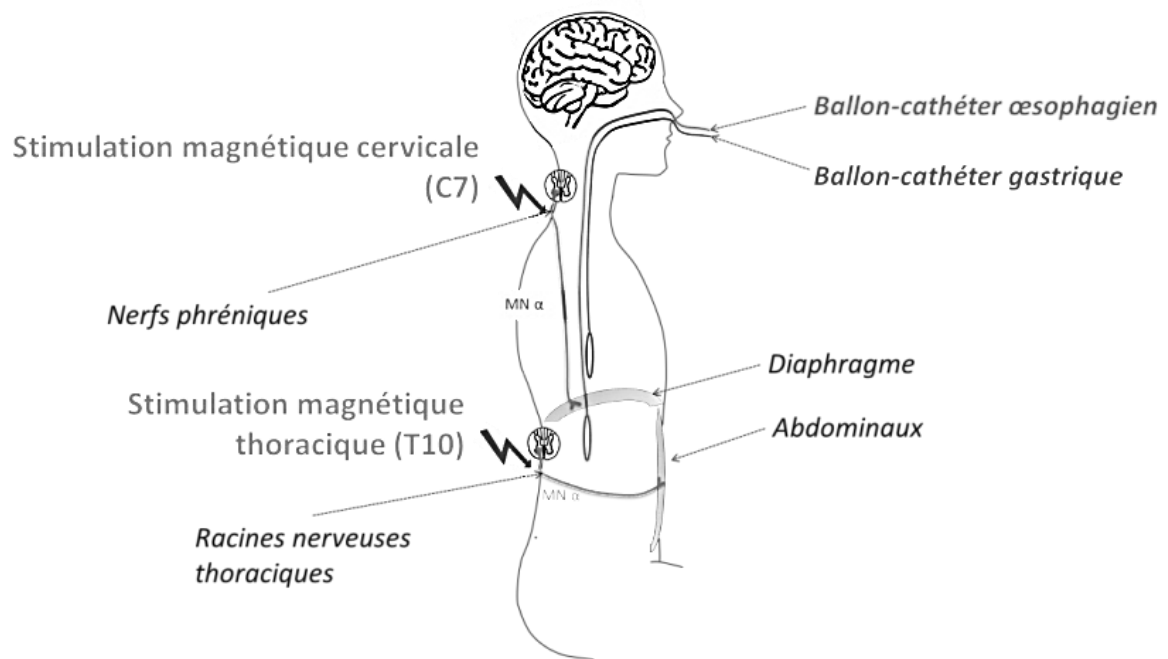


Figure 19. Schéma du dispositif expérimental. Se référer au texte.

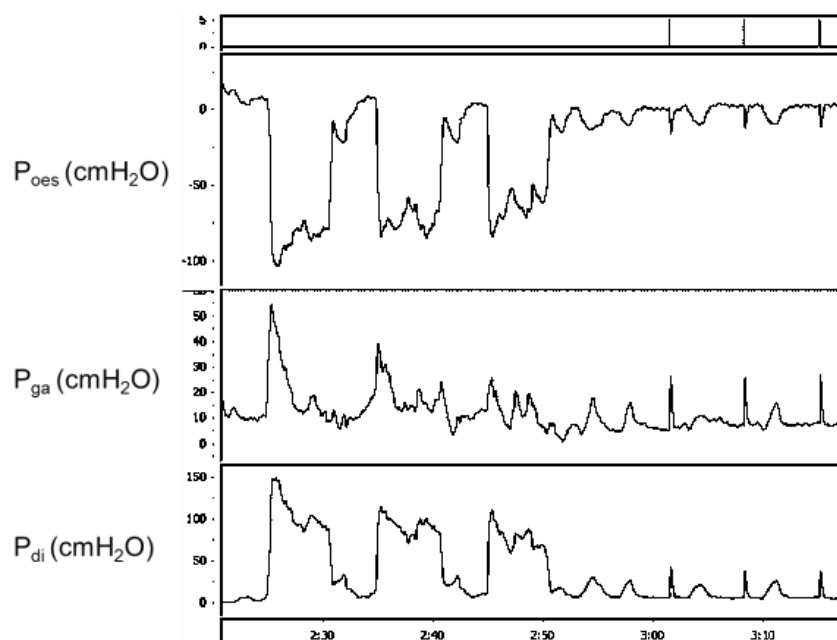


Figure 20. P_{oes} , P_{ga} et P_{di} lors d'une série de trois manœuvres d'inspiration maximale suivies de trois stimulations magnétiques cervicales des nerfs phréniques.

2.4.3 Entraînement des muscles respiratoires

La pratique de l'hyperpnée isocapnique est longtemps restée confinée au laboratoire de recherche, le maintien de la capnie nécessitant des dispositifs complexes. Certains laboratoires utilisent des appareils artisanaux plus légers rendant possible le maintien de l'isocapnie en utilisant un espace mort couplé à un analyseur de gaz permettant le contrôle de la pression partielle en CO₂ en fin d'expiration (PetCO₂). Dans les études de Koppers ([Koppers et al., 2006](#)), cette espace mort consistait en un tube creux, l'ajustement de l'espace mort permettant le « re-breathing » de l'air expiré était réalisé en modifiant la longueur du tube. L'équipe de Spengler et al. ([1999](#)) de l'Institut de Physiologie de Zurich, utilisait un sac (type ballon de réanimation) comme espace mort pourvu d'une valve piston bidirectionnelle permettant d'hyperventiler dans un volume légèrement supérieur à celui du ballon. Ces prototypes sont à l'origine de la commercialisation du Spirotiger®. Ce dernier permettant de pratiquer l'hyperpnée isocapnique de façon autonome en utilisant ce dispositif associé à un biofeedback visuel et acoustique renseignant sur la fréquence respiratoire et la profondeur de la respiration à adopter (voir Figure 21 et Figure 22).

La taille du ballon choisi correspond à la moitié de la capacité vitale forcée mesurée. Ceci permet de reproduire le volume courant atteint lors d'un exercice physique à haute intensité (~50-60% de la capacité vitale forcée). La gamme de ballons proposée par le fabricant (0,5l, 1l, 1,5l, 2,3l,...) ne permet pas une telle adaptation. Une graduation des ballons à l'eau de 100 ml en 100 ml est réalisée et le ballon est pincé au volume désiré avec une pince spécifique.

La fréquence d'entraînement (F) est fixée en rapport à une valeur correspondant à un certain pourcentage (généralement 60 en début d'entraînement) de la ventilation maximale volontaire mesurée sur 12 s (MVV_{12s}, mesurée lors de la spirométrie) calculée selon l'équation suivante:

$$F = (X\% \times \text{MVV}_{12s}) / (1.15 \times \text{volume du ballon})$$

X% étant la seule variable, le niveau ventilatoire est donc modulé par la fréquence respiratoire uniquement. 1.15 représente le facteur par lequel le volume du ballon doit être multiplié afin de prendre en compte le volume qui doit être ventilé à l'intérieur et à l'extérieur du ballon afin de maintenir la capnie.



1. Élément respiratoire manuel et ballon respiratoire.
2. Boutons de réglage des données personnelles d'entraînement (fréquence et taille du ballon).
3. Ecran fournissant des instructions telles que « plus vite » et une barre représentant la profondeur de la respiration.
4. La respiration est rythmée par le déplacement de lumière et de courts bips sonores.
5. Dans le cas d'un écart majeur entre les paramètres d'entraînement et celui réalisé, le une alarme acoustique et visuel est activé et l'appareil met fin à l'entraînement en éteignant.
6. Câble de liaison.

Figure 21. Le Spirotiger®.



Figure 22. Séance de Spirotiger® réalisée par un patient BPCO.

2.4.4 Evaluation de l'endurance des muscles respiratoires

Au cours de ce travail de thèse nous avons cherché à valider un test permettant d'évaluer l'endurance du quadriceps en limitant les effets confondant de la motivation (étude de validation en cours). Nous avons utilisé ce test au cours de l'étude VI.

Bien que des tests ventilatoires d'évaluation de l'endurance des muscle contre des résistances externes existent, ces derniers n'évaluent pas de façon spécifique la capacité des muscles respiratoires mis en œuvre à l'exercice et concernent le plus souvent le versant inspiratoire. Il a été montré que l'évaluation l'endurance respiratoire semble, dans de nombreux contextes cliniques (BPCO, mucoviscidose, maladies neuromusculaires...), plus significative que des mesures de pressions inspiratoires lors de manœuvres volontaires maximales ([Leith and Bradley, 1976](#); [Mancini et al., 1994](#); [O'Donnell et al., 1998b](#)). Les recommandations préconisent l'utilisation d'une tâche ventilatoire incrémentale afin de limiter les effets de la motivation et de raccourcir les tests ([American Thoracic Society/European Respiratory, 2002](#)). Cependant, ces évaluations restent confinées au laboratoire (utilisation d'un mélangeur permettant le contrôle de la fraction de CO₂ inspiré) et il n'existe pas à ce jour de test permettant d'évaluer l'endurance des muscles respiratoires en hyperpnée isocapnique sur un dispositif ambulatoire.

Un tel test paraît nécessaire afin de caractériser les patients et de quantifier de façon objective les progrès effectués au terme d'un entraînement. Le Spirotiger® que nous utilisons pour le réentraînement des muscles respiratoires BPCO semble pouvoir satisfaire les besoins d'une telle évaluation sous réserve que les sujets soient familiarisés avec l'appareil.

Nous nous sommes donc inspirés des recommandations ATS/ERS que nous avons adaptées pour le Spirotiger®. Le test comporte des augmentations progressives de la ventilation cible, par paliers de 10% (en augmentant la fréquence, toutes les 3 minutes, en commençant à 30% de MVV_{12s} (et non 20% comme décrit dans les recommandations car chez le sujet sain, ce niveau ventilatoire correspond à une fréquence respiratoire très inférieur à la fréquence respiratoire de repos avec un V_T correspondant à 50% de la CVF) et ce jusqu'à ce que le sujet ne puisse pas soutenir la fréquence respiratoire cible. Le niveau ventilatoire est considéré comme maintenu lorsque la fréquence respiratoire imposée par le Spirotiger® est suivie et que le déclenchement de la valve tant inspiratoire

qu'expiratoire est présent à chaque cycle respiratoire (si après un arrêt bref ou 2 cycles incomplets sans déclenchement de la valve, le sujet se reprend, le test n'est pas interrompu). Le feedback visuel concernant la profondeur de la respiration doit au moins resté supérieure ou égal à la moitié de la barre de biofeedback ce qui garantit la normocapnie du sujet et permet d'éviter une sous-maximalité de l'exercice. Le sujet ne marque pas d'arrêt entre les paliers lors du changement de fréquence, il continue sur la fréquence du palier précédent avant de s'adapter.

2.5 Questionnaires

Les questionnaires qui ont été utilisés dans ce travail sont disponibles en Annexes page 291 excepté le CRQ du fait de sa longueur.

2.5.1 Activité physique

Nous avons utilisé le questionnaire auto-administré Ricci-Gagnon qui permet d'évaluer le niveau habituel d'activité d'un sujet ([Pavy et al., 2011](#)) selon trois niveaux: très actif, actif, inactif.

2.5.2 Qualité de vie : SF-36

Le questionnaire SF-36 ([Aaronson et al., 1992](#)) est un questionnaire généraliste auto-administré qui comprend 36 questions regroupées en 8 dimensions (fonctionnement physique, limitations du rôle liées à la santé physique, douleurs physiques, santé générale, vitalité (énergie/fatigue), fonctionnement ou bien-être social, limitations liées à la santé mentale, santé mentale). Il est issu d'une étude d'observation, la « Medical Outcome study », conduite sur 20 000 patients pendant 4 années consécutives. Au cours de ce travail, il nous a permis d'évaluer le retentissement de la pathologie sur la qualité de vie perçue des patients et d'établir des liens entre ces perceptions, la tolérance à l'effort et la fonction neuromusculaire.

2.5.3 Dyspnée/qualité de vie : « Chronic respiratory questionnaire » (CRQ)

Le CRQ ([Guyatt et al., 1987](#)) a été développé pour évaluer la qualité de vie des patients porteurs d'une maladie respiratoire chronique. Le patient cite les 5 activités les plus importantes qui lui ont provoqué une dyspnée pendant les 2 dernières semaines d'abord en s'en souvenant puis à partir d'une liste de 26 activités. Une série de question lui est ensuite posée permettant l'évaluation des répercussions des problèmes respiratoires sur quatre domaines : la dyspnée, la fatigue, l'affectivité, la maîtrise. Ce questionnaire nous a permis de caractériser les patients BPCO testés et de rechercher des améliorations subjectives de la qualité de vie et de la dyspnée à la suite d'une prise en charge.

2.5.4 Fatigue : « Fatigue severity scale » (FSS)

Le FSS ([Krupp et al., 1989](#)) est questionnaire auto-administré permettant d'évaluer l'impact de la fatigue sur la qualité de vie. Il comprend neuf affirmations auxquelles le patient doit donner son degré d'approbation sur une échelle de 1 (pas d'accord) à 7 (tout à fait d'accord). Il s'agit d'une évaluation de la fatigue globale non spécifique de la fatigue musculaire. Ce questionnaire a été utilisé chez les patients porteurs de maladies neuromusculaires afin de les caractériser et de rechercher un lien entre ces perceptions et la fonction neuromusculaire.

2.5.5 Catastrophisme : « Pain catastrophizing scale » (PCS)

Le PCS est un questionnaire auto-administré permettant d'évaluer la dramatisation de la perception douloureuse ([Osman et al., 2000](#)). La dramatisation de la douleur entretient des rapports étroits avec la kinésiophobie, la peur de la douleur et les stratégies d'évitements. Elle est particulièrement utilisée dans les syndromes douloureux chroniques tels que le syndrome fibromyalgique. Dans ce travail, elle nous a permis de caractériser nos patientes porteuses d'un syndrome fibromyalgique et de rechercher un lien entre la sévérité de la dramatisation, les symptômes, la tolérance à l'effort et la fonction neuromusculaire.

2.5.6 Retentissement du syndrome fibromyalgique : « Fibromyalgia impact questionnaire », (FIQ)

Le FIQ est un questionnaire auto-administré ([Perrot et al., 2003](#)) destiné à mesurer le retentissement du syndrome fibromyalgique sur les capacités fonctionnelles du patient. Il estime l'activité physique, les possibilités de travail, la dépression, l'anxiété, le sommeil, la douleur, la raideur, la fatigue et la sensation de bien-être.

3. Résultats et publications

3.1 Etude I : Reproductibilité de l'évaluation de la fonction du quadriceps par neurostimulation magnétique *via* un test incrémental ; effet du sexe.

Au cours de la revue de littérature, nous avons fait état d'une carence de procédures standardisées pour l'évaluation de la fonction neuromusculaire. Nous avons donc imaginé un test ayant pour objectifs i) d'évaluer la force, l'endurance et la fatigue musculaire du quadriceps en une seule session ii), de distinguer les facteurs périphériques et centraux de la production de force en utilisant la stimulation magnétique du nerf fémoral, iii) de limiter l'influence de la motivation et de la coopération. Le but de cette étude était d'évaluer la reproductibilité de nos procédures dans un groupe de sujets sains et d'évaluer la capacité du test à distinguer de faibles différences inter individuelles telles que des différences liées au sexe.

20 sujets sains (10 hommes et 10 femmes) ont effectué ce test (QIF test pour « *Quadriceps Intermittent Fatigue test* ») sur deux jours différents. Le test induit une fatigue périphérique ($41 \pm 13\%$ de réduction sur la réponse évoquée à épuisement) et centrale progressive ($3 \pm 7\%$ de réduction de VA à épuisement). Une bonne reproductibilité inter-jour a été trouvée pour le nombre total de contractions sous-maximales (*i.e.* index de l'endurance: ICC = 0,83), pour la réduction de la force maximale volontaire (ICC > 0,81) et des réponses musculaires évoquées (ICC > 0,85). Des différences significatives liées au sexe ont également été détectées. Des différences significatives liées au sexe ont également été détectées avec en particulier une moindre fatigabilité périphérique chez la femme. Ce test montre donc une bonne reproductibilité des évaluations de la force, l'endurance et de la fatigue périphérique et centrale ainsi qu'une bonne sensibilité à des différences interindividuelles relativement modestes telles que celles associées au genre.

Ce travail a fait l'objet d'un article accepté dans le *Journal of electromyography and kinesiology* intitulé « Quadriceps function assessment using an incremental test and magnetic neurostimulation: a reliability study ».

QUADRICEPS FUNCTION ASSESSMENT USING AN INCREMENTAL TEST AND MAGNETIC NEUROSTIMULATION: A RELIABILITY STUDY.

BACHASSON D.^{a,b}, MILLET GY.^{a,b,c}, DECORTE N.^{a,b}, WUYAM B.^{a,b,d}, LEVY P.^{a,b,d},
VERGES S.^{a,b}

^a Université Joseph Fourier, Laboratoire HP2, Grenoble, France.

^b, INSERM, U1042, Grenoble, France.

^c Université de Lyon, F-42023, Saint-Etienne, France.

^d CHU de Grenoble, UF recherche exercice, UM Sports & Pathologies & Laboratoire EFCR. Clinique de Physiologie Sommeil Exercice, Grenoble, France.

✉ Corresponding author:

Dr VERGES Samuel: Laboratoire HP2 (INSERM U 1042), UF Recherche sur l'Exercice, Hôpital Sud, Avenue Kimberley, 38 434 Echirolles, France. Tel: +33 4 76 76 68 60; Fax: +33 4 76 76 89 21; Email: sverges@chu-grenoble.fr.

ABSTRACT

We investigated the reliability of a test assessing quadriceps strength, endurance and fatigability in a single session. We used femoral nerve magnetic stimulation (FMNS) to distinguish central and peripheral factors of neuromuscular fatigue. We used a progressive incremental loading with multiple assessments to limit the influence of subject's cooperation and motivation.

20 healthy subjects (10 men and 10 women) performed the test on two different days. Maximal voluntary strength and evoked quadriceps responses via FMNS were measured before, after each set of 10 submaximal isometric contractions (5-s on/5-s off; starting at 10% of maximal voluntary strength with 10% increments), immediately and 30 min after task failure.

The test induced progressive peripheral ($41 \pm 13\%$ reduction in single twitch at task failure) and central fatigue ($3 \pm 7\%$ reduction in voluntary activation at task failure). Good inter-day reliability was found for the total number of submaximal contractions achieved (*i.e.* endurance index: ICC = 0.83), for reductions in maximal voluntary strength (ICC > 0.81) and evoked muscular responses (*i.e.* fatigue index: ICC > 0.85). Significant sex-differences were also detected.

This test shows good reliability for strength, endurance and fatigability assessments. Further studies should be conducted to evaluate its feasibility and reliability in patients.

Keywords: Muscle; Fatigue; Strength; Endurance; Quadriceps; Magnetic stimulation

INTRODUCTION

Neuromuscular function (NMF) can be divided into three main components, *i.e.* strength, endurance and fatigability. The NMF of locomotor muscles has been extensively studied in the fields of exercise and clinical physiology. Impairment of locomotor muscles function has been identified as a relevant contributing factor of exercise intolerance and disability in various pathologic conditions, such as neuromuscular diseases ([Wiles and Karni, 1983](#); [Colombo et al., 2000](#); [Rozman et al., 2001](#); [Grabljevec et al., 2005](#)), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ([Saey et al., 2003](#)), and chronic heart failure ([Opasich et al., 1999](#)). Quadriceps weakness has been correlated with mortality in COPD ([Swallow et al., 2007a](#)) and chronic heart failure ([Hulsmann et al., 2004](#)) patients. NMF impairment is also critical in the elderly population regarding the occurrence of falls ([Moreland et al., 2004](#)) and mortality ([Newman et al., 2006](#)).

Strength, endurance and fatigability can be impacted to a different degree depending on the pathology. For instance, COPD patients exhibit larger locomotor muscle endurance impairment than strength impairment ([Van't Hul et al., 2004](#); [Saey and Troosters, 2008](#)). In coronary artery disease, endurance can be reduced despite preserved strength ([Gayda et al., 2005](#)). Also, strength and endurance may not change in a similar way during the natural history of the disease as well as following therapeutic interventions ([Serres et al., 1998](#)). Exercise therapy ([Orngreen et al., 2005](#); [van der Kooi et al., 2005](#)) and other emerging therapies seem to present a wide potential to improve NMF. Therefore, there is a need for both diagnosis and follow-up purposes to develop reliable NMF assessment tools providing a comprehensive evaluation of strength, endurance and fatigue ([Saey and Troosters, 2008](#)).

Validated procedures to measure volitional quadriceps strength with normative values are well documented ([Horemans et al., 2004](#); [Hogrel et al., 2007](#); [Seymour et al., 2010](#)). NMF embraces peripheral and central contribution ([Gandevia, 2001](#)) that cannot be explored by the traditional measurement of maximal voluntary strength. Artificially-evoked muscular responses via femoral nerve electrical ([Prasartwuth et al., 2005](#); [Millet et al., 2011](#)) or more recently, magnetic ([Polkey et al., 1996a](#); [O'Brien et al., 2008](#)) stimulation have been used as a tool to assess non-volitional peripheral strength and the degree of muscle activation. Similarly, neuromuscular fatigue (*i.e.* exercise-induced reduction in voluntary strength

([Bigland-Ritchie et al., 1978](#))) involves peripheral (*i.e.* exercise-induced reduction in muscle contractility) and central mechanisms (*i.e.* exercise-induced reduction in muscle activation during voluntary contractions caused by a decreased in motoneurons output at the spinal or/and supraspinal level ([Gandevia, 2001](#))) that can be explored with artificial stimulation. Femoral nerve magnetic stimulation (FNMS) has been shown to be better tolerated than traditional electrical neurostimulation ([Han et al., 2006](#); [Szecsi et al., 2010](#)) and to provide comparable results ([Verges et al., 2009](#)).

Muscle endurance is commonly assessed by the ability to maintain or to repeat a submaximal contraction based on a fraction of the maximal voluntary strength. However, there is no standardized method and various protocols involving different contraction patterns such as isometric or dynamic contractions on isokinetic or custom chairs, sustained or intermittent submaximal contractions (*e.g.* ([Serres et al., 1998](#); [Couillard et al., 2003](#); [Koechlin et al., 2004](#))) have been used. The subjects' motivation and their capacity to withstand pain is a key factor in these 'task failure' designs ([Enoka and Stuart, 1992](#)). This can, at least partly, explain why patients exhibit a wider variability in endurance time than healthy subjects. For instance, Gruet et al. ([2010](#)) found that cystic fibrosis patients had a between-day variability in quadriceps endurance more than twice greater than healthy subjects, even when well encouraged. Typically, muscle fatigue is characterized from pre- to post maximal exercise measurements only, so that fatigue kinetic is not reported and the amount of fatigue is dependent on the cooperation of the patient to reach maximal achievement. An alternative could be an incremental exercise protocol starting at a low fraction of maximal isometric strength with repetitive NMF assessment to describe fatigue kinetic. Such a test would be more progressive than constant-load protocols usually performed at 50-70% of maximal voluntary strength and achievable by patients, even in advanced stage of disease. Another critical advantage of such a design is to limit motivation and pain confounding factors because it allows comparing a fatigue level after a standardized amount of muscular work rather than a final maximal performance as the only reference.

Hence, we propose a quadriceps intermittent fatigue test (QIF test) aiming to i) measure strength, endurance and fatigability in a single session, ii) distinguish peripheral and central fatigue factors using FMNS, iii) bypass the influence of psychological/motivational confounding factors on fatigability assessment. The aim of the present study was to

evaluate the feasibility and the reproducibility of the QIF test as well as its ability to detect inter-individual differences such as sex differences.

METHODS

Subjects

Twenty healthy subjects (ten males and ten females) volunteered to participate in this study. Their main characteristics are presented in Table 1. The study was conducted according to the Declaration of Helsinki and after approval from the local Committee on Human Research (*Comité de protection des personnes Sud-EST V*). Written informed consent was obtained from all subjects. Subjects had never been exposed to exercise testing, NMF measurement and nerve stimulation procedures.

Protocol

Subjects performed three exercise test sessions. During a preliminary visit, subjects had clinical examination, anthropometric measurements and performed a maximal incremental exercise test on a cycle ergometer. During the next two sessions, subjects performed a quadriceps intermittent fatigue test (QIF1 and QIF2). Delay between consecutive QIF test sessions was 9 days on average (range: 5-19 days).

Anthropometric measurements

Body fat percentage was assessed by skinfold technique as described by Durnin and Womersley ([1974](#)).

Maximal cycling test

Subjects performed a standard maximal incremental exercise test (60-80 W initial power and 15 W.min⁻¹ increment until subject exhaustion) on a computer-controlled electrically-braked cycle ergometer (Ergometrics 800, Ergoline, Bitz, Germany) with expired gas analysis and 12-lead electrocardiogram for the determination of maximal aerobic

workload, maximal oxygen uptake and maximal heart rate (Medisoft, Dinant, Belgium). A fingertip blood sample was obtained 3 min after exhaustion and was analyzed for lactate concentration (NOVA +, Nova Biomedical Corporation, Waltham MA, USA).

Quadriceps intermittent fatigue test (QIF test)

Experimental setup. An overview of the experimental setup is shown on Figure 1. All measurements were conducted on the right lower limb under isometric conditions. Subject lay supine on a customized quadriceps chair. The knee was flexed at 90° and the hip angle was 130° for proper access to the femoral triangle during FNMS. Voluntary strength and evoked responses to FNMS were measured with an inextensible ankle strap connected to a strain gauge (SBB 200kg Tempo Technologies, Taipei, Taiwan). Compensatory movement of the upper body was limited by two belts across thorax and abdomen. Subjects were asked to keep their hands on their abdomen. Visual feedback of the force produced and the target force level (see below) was provided to the subjects.

Femoral Nerve Magnetic Stimulation (FNMS). FNMS was performed with a 45-mm figure-of-eight coil powered by two linked Magstim 200 stimulators (peak magnetic field 2.5 T, stimulation duration 0.1 ms; Magstim, Whitland, United Kingdom). The linking circuitry (Bistim Module, Magstim) was capable of precisely controlling the inter-stimulus interval between 1 and 999 ms with an accuracy of 0.05 ms. One stimulator was used for single stimulations (twitch), while both stimulators were used for paired stimulations (doublets with interstimulus interval of 100 ms or 10 ms, *i.e.* 10 Hz and 100 Hz). All stimuli were given at maximum stimulator output. The coil was positioned high in the femoral triangle in regard to the femoral nerve. Optimal stimulation site allowing maximal unpotentiated quadriceps peak strength (Tw_u) and vastus lateralis (VL) M-wave amplitude (M_{ampl}) was determined with minor adjustments and marked on the skin. FNMS supramaximality on both sessions was carefully checked after a 20 min rest period by measuring Tw_u and M_{ampl} with decreasing stimulator power output (100%, 95%, 90%, 85% and 80%). During both QIF tests, Tw_u was not significantly reduced until 85 % of the maximal power output and M_{ampl} was significantly reduced at 80% of maximal power output only, confirming previous results from our laboratory regarding FNMS supramaximality ([Verges et al., 2009](#)).

Electromyographic (EMG) recordings. Quadriceps EMG signal was recorded from the right VL (as a surrogate for whole quadriceps ([Place et al., 2007](#))) with a pair of 20-mm diameter silver chloride surface electrodes (Meditrace 100, Kendall, Mansfield MA, USA) positioned 25 mm center to center. Low resistance ($< 10 \text{ k}\Omega$) between the two electrodes was obtained by light abrasion of the skin and cleaning with alcohol. Recording electrode locations were based on SENIAM recommendations ([Hermens et al., 2000](#)). A reference electrode was placed over the patella. Electromyographic signals were amplified (BioAmp, AD instruments, Medford, USA,) with a bandwidth from 5 Hz to 500 Hz. EMG data together with force signals were digitized online at a sampling frequency of 2,000 Hz and recorded on a dedicated device (PowerLab, ADInstruments).

QIF test description. Before starting the initial NMF assessment, subjects performed ten 5-s submaximal quadriceps contractions in order to warm up the quadriceps muscle and to familiarize themselves with the visual feedback and the soundtrack instructions (see below). Then, subjects performed three maximal voluntary contractions (MVC) with 1 min of rest between each MVC.

After these initial MVCs, the initial (Pre) neuromuscular assessment was performed (See Fig. 2 for neuromuscular assessments and test overview). This neuromuscular assessment sequence included a 5-s MVC superimposed with a doublet at 100 Hz ($\text{Db}_{100,s}$) and followed after 2 s by two potentiated doublets at 100 Hz (Db_{100}) and 10 Hz (Db_{10}) performed 4 s apart. After 15 seconds of rest, the subject performed a second MVC with a superimposed twitch (Tw_s) followed after 2 s by one potentiated twitch (Tw_p). During all MVCs, subjects were vigorously encouraged by the experimenter. Potentiated evoked muscular response have been shown to be an efficient tool to detect peripheral fatigue ([Kufel et al., 2002](#)). High (Db_{100}) and low (Db_{10}) frequency paired stimulation on a relaxed muscle enable the calculation of low-to-high frequency force ratio ($\text{Db}_{10:100}$) allowing to distinguish low and high frequency peripheral fatigue. Single stimulation (Tw_p) provides an index of excitation-contraction coupling efficiency. High frequency superimposed stimulation ($\text{Db}_{100,s}$) improve the resolution of central activation assessment ([Place et al., 2007](#)). Paired stimulations have several advantages but they require a complex technical environment (coupling two magnetic stimulators) not always available in clinical or laboratory settings. Hence, we designed an assessment of the NMF using paired and

single stimulations to make our test achievable, even with one stimulator (*i.e.* performing only single stimulations).

After the initial neuromuscular assessment, sets of 10 intermittent contractions (5-s on / 5-s off) at a submaximal target force were performed, starting at 10% MVC for the first set, 20% MVC for the second set and so on until task failure. Subjects had a visual force feedback providing the target level and listened to a soundtrack indicating the contraction-relaxation rhythm. Task failure was defined as two consecutive contractions 10 N below the target force for more than 2.5 s. Five seconds after the end of each set of 10 contractions, at exhaustion (Exh) and after 30 min of recovery (Post 30), neuromuscular assessments similar to the initial measurement were performed. Right before the neuromuscular assessment at Post 30, subjects performed two MVCs 30 s apart in order to fully potentiate the quadriceps response ([Kufel et al., 2002](#)). The target levels for submaximal contractions during QIF2 were the same as during QIF1.

Data Analysis

The following parameters were calculated from the mechanical responses to FMNS: peak force for TW_u , TW_p , TW_s , Db_{100} , $Db_{100,s}$ and Db_{10} as well as the ratio Db_{10} over Db_{100} ($Db_{10:100}$). Peak to peak M-waves amplitude (M_{ampl}) and duration ($M_{duration}$) were calculated from potentiated single stimulation. For MVCs, we considered the maximal value of the two maneuvers performed at Pre, after each set, at Exh and at Post 30. Maximal voluntary activation (VA) was calculated as follow from the high-frequency doublets and from the single twitches, respectively:

$$VA_{Db} = [1 - (Db_{100,s} / Db_{100})] \times 100$$

$$VA_{Tw} = [1 - (Tw_s / Tw_p)] \times 100$$

A correction was applied to the original equation when the superimposed stimulation was administrated slightly before or after the real peak MVC ([Strojnik and Komi, 1998](#)).

We analyzed data from the 10-contraction sets at 10% to 50% MVC because they were completed by all subjects. The following parameters were also studied from submaximal contractions of each set: total number of contractions (*i.e.* the endurance index), mean strength and the strength-time product calculated over each submaximal contraction.

Statistical Analysis

All variables are reported as mean (standard deviation (SD)) within text and tables. Normal distribution and homogeneity of variances analysis were confirmed using the Kolmogorov-Smirnov and Skewness test, respectively. Variables during QIF test were analyzed with a one-way ANOVA with repeated measures. To compare variable kinetics between QIF1 and QIF2 and to compare male and female, we used a two-way ANOVA with repeated measures (time \times day and time \times sex, respectively). We used t-tests with Bonferroni's correction for *post-hoc* analysis if ANOVA indicated a significant main effect or interaction. We calculated change in the means values of both sessions with 95% confidence interval and used paired t-test for detection of systematic bias ([Atkinson and Nevill, 1998](#)). Due to our sample size, we used typical error expressed as a coefficient of variation (CV_{TE}) to study 'absolute' reliability ([Hopkins, 2000](#)). Relative reliability was assessed with intraclass correlation coefficient (ICC) with 95% confidence interval of variation calculated using the online spreadsheet of Hopkins ([2002](#)). ICCs were not calculated for VAL_{Db} , and VAL_{Tw} due to the ceiling effect associated with these measurements ([Clark et al., 2007](#); [Place et al., 2007](#)). For these variables, we used Bland and Altman's method with 95 % limits of agreement (LOA) to assess reliability ([Bland and Altman, 1986](#)). The alpha level was set at 0.05 for all tests. Statistical analysis was performed with a statistical software package (NCSS, Kaysville, Utah USA).

RESULTS

Maximal cycling test

Data from the maximal incremental cycling test are presented in Table 1. Subjects were normal weight and their aerobic capacity corresponded to untrained subjects. Blood lactate concentration 3 min after exhaustion were $\geq 9 \text{ mmol.L}^{-1}$ and maximum heart rate was $\geq 90\%$ of the theoretical value for all subjects confirming maximality of the incremental cycling test.

QIF test results

Endurance and muscular work. Mean number of submaximal contractions (i.e. endurance index) was 59 ± 8 for QIF1 and 59 ± 7 for QIF2. For this variable, CV_{TE} between QIF1 and QIF2 was 5.6% and ICC was 0.83 (95% CI: 0.61-0.93). Total strength-time product at the end of the 50% set was $15\,972 \pm 5071 \text{ Nm}$ for QIF1 vs. $16\,643 \pm 5182 \text{ Nm}$ for QIF2, with 4.1% CV_{TE} and 0.98 ICC (95% CI: 0.95 - 0.99). The force ratio between the last submaximal contraction (at Exh.) and the first following MVC was 98(9)% on QIF1 and 98(8)% on QIF2 which confirmed subjects' maximal effort. Endurance was not correlated to $VO_{2\max}$ ($R^2 = 0.06$, $P = 0.29$) or peak workload ($R^2 = 0.01$, $P = 0.63$).

MVCs and evoked responses. No differences were found between sessions for MVC and evoked muscular responses to FNMS (Table 2). MVCs and evoked responses fell progressively along the QIF test (Fig. 3). This decrease became significant compared to Pre from set 20% for MVC_{\max} and $Db_{10:100}$, and from set 30% for Tw_p and Db_{100} . The reliability of changes in volitional and evoked quadriceps strength is displayed in Table 3 at set 50%, Exh and Post 30. No significant change was found for M-wave amplitude and M-wave duration ($P > 0.05$, data not shown). MVC and Tw_p at Pre were not correlated to endurance nor to their % reduction at set 50% (all $R^2 < 0.3$ and $P > 0.05$). The total number of sub-maximal contractions appeared to be significantly correlated with the percentage reduction at set 50% of MVC ($R^2 = 0.48$, $P < 0.001$), Tw_p ($R^2 = 0.30$, $P = 0.01$) and Db_{100} ($R^2 = 0.53$, $P = 0.01$).

Voluntary activation. Figure 4 shows VA changes over the QIF test. A significant reduction was found at set 50%, Exh and Post 30 for VA_{Db} . For VA_{Tw} , this decrease

reached statistical significance at Exh only. Table 4 and Figure 5 provide between-days reliability of VA at Pre, set 50%, Exh and Post 30.

Sex-differences. The number of submaximal contractions was greater for women than for men (62 ± 7 vs. 55 ± 5 ; $P = 0.020$). As shown in Figure 6, significant differences in fatigue kinetics were found for Db_{100} and Tw_p indicating a greater level of fatigue for male at set 40%, set 50 % and Exh. MVC followed the same tendency but differences did not reach statistical significance. No significant sex differences were found for VA or M-wave characteristics ($P > 0.05$, data not shown).

DISCUSSION

This study aimed at evaluating whether a neuromuscular test that (i) combines quadriceps strength, endurance and fatigability assessment in a single session, (ii) reduces the influence of motivation factors and (iii) assesses central and peripheral factors, was feasible, reliable and relevant to detect small inter-subject differences as between genders. This test included an incremental intermittent exercise protocol under isometric conditions combined with multiple NMF assessment using FNMS. The main advantage of this design was to bypass, in part, the motivational and psychological factors related to traditional ‘task failure’ protocol which constitute a major source of variability, especially in patients ([Gruet et al., 2010](#)). The present results demonstrate the good reliability of the QIF test which appears to be a promising tool for neuromuscular investigations.

Feasibility

Muscular work by set was highly-comparable among sessions, indicating that the visual feedback and instructive soundtrack were well-understood by subjects. The exercise duration did not exceeded 15 min which is acceptable for patients and applicable in clinical practice. In spite of the inexperience of subjects, strength measurement and FNMS procedures were well performed and tolerated. Symptoms comparable to moderate delayed onset muscle soreness during days following the test were reported by a few subjects. Regardless, the relatively short (9 days) interval between both tests, MVC and evoked

responses at Pre as well as fatigue kinetics on QIF2 were not altered, indicating the integrity of the contractile and neurologic apparatus (Morton, Atkinson et al. 2005).

Induced fatigue

The incremental intermittent isometric exercise protocol induced a progressive decline of MVC that can be mainly attributed to peripheral mechanisms as suggested by the large drop in mechanical responses evoked by FNMS (Fig. 3). More specifically, low-frequency fatigue was detected as indicated by reductions in $Db_{10:100}$ (from 0.91 at Pre to 0.74 at Exh) ([Verges et al., 2009](#)) and Tw_p suggesting an excitation-contraction failure. In addition, M-wave characteristics did not change so that impairment of action potential conduction is not involved in the type of fatigue induced by this protocol, at least in healthy subjects. The level of fatigue found at Exh was comparable to previous results at exhaustion following local muscular contractions in similar conditions ([Katayama et al., 2007](#)). The QIF test leads to some impairment of the maximal ability to activate the quadriceps as shown by the decrease of VA_{Db} and VA_{tw} (-5% on average at Exh). To assess central mechanisms potentially responsible for the MVC reduction, we used the twitch interpolation technique that, despite some debates ([Taylor, 2009](#)), remains the gold standard to assess muscle voluntary activation ([Gandevia, 2001](#)). The QIF test leads to some impairment of the maximal ability to activate the quadriceps as shown by the decrease of VA_{Db} and VA_{tw} (-5% on average at Exh). Previous observations also indicated that submaximal isometric intermittent contractions induce only minor reduction in VA ([Bilodeau, 2006](#)). The slight reduction in VA indicates that the reduction in MVC was mostly due to contractile fatigue. All together, these results confirm that our procedure is suitable to evaluate both peripheral and central factors of NMF. However, VA calculation does not provide information regarding the mechanisms underlying central fatigue. Other techniques, such as transcranial magnetic stimulation ([Todd, Taylor et al. 2003](#)), would be necessary to distinguish, for instance, spinal and supraspinal mechanisms ([Gandevia, 2001](#)).

Reliability

Endurance assessed by the total number of submaximal contractions showed a strong agreement among sessions and thus can be considered as a valid index for endurance performance. At Pre, MVCs and evoked quadriceps strength showed excellent agreement with no systematic bias ($CV_{TE} CV < 7\%$ and $ICC > 0.88$, Table 2). Concerning fatigue

level measured at 50% set, MVC showed strong reliability (CV_{TE} of 5.6 % and ICC of 0.75, Table 3) and evoked strength showed excellent reliability ($CV_{TE} < 7$ % and ICC > 0.88 , Table 3). Similarly, MVCs and evoked responses were strongly reliable at Exh ($CV_{TE} < 7$ % and ICC > 0.86 , Table 3). At Post 30, the reliability of these variables was slightly smaller and this could be explained by some changes in subjects' position. Tw_p was as reliable as $Db_{10:100}$, indicating Tw_p can be used as a valid index of peripheral fatigue in clinical or laboratory settings allowing single stimulation only.

VA was slightly higher (+2 %; $P = 0.005$) at Pre for QIF2 when considering VA_{Db} (but not VA_{Tw}), indicating a systematic bias in this measurement that could be attributed to a learning effect. Similar tendencies have been revealed in another reliability study from Place et al. (2007). These results may be explained by the subjects' lack of experience in strength measurements and FNMS procedures. Thus, repeating Pre-assessment twice could be proposed as an alternative to smooth this effect as suggested by Clark et al. (2007).

Both VA_{Db} and VA_{Tw} appeared to be sensitive indexes to assess central fatigue since they decreased significantly over the QIF test. Absolute reliability appeared to be good ($CV_{TE} < 6.6\%$). However, relative reliability assessed with the LOA technique leads to significant variability (up to 14% at set 50%). LOA must be cautiously interpreted because it can be highly increased due to a very few outliers in that population size (see Fig 5). These data are in agreement with previous findings on VA variability in healthy subjects (Shield and Zhou, 2004; O'Brien et al., 2008) and should allow clear detection of central activation failure as observed in various neurological diseases (Allen et al., 1994; Skurvydas et al., 2011).

Sensitivity to sex differences

The QIF test revealed a significant sex differences regarding quadriceps endurance and fatigability. Females showed a greater total number of contractions and a lower level of peripheral low frequency fatigue, both for a given set and at exhaustion (Fig. 6). These differences illustrate an important advantage of the QIF test for comparing NMF between subjects having different MVC levels (as males and females), *i.e.* fatigue is assessed for the same amount of work (relative to MVC) and can therefore provide a relevant index of muscle fatigability for various populations. No significant differences of VA changes were found indicating that sex differences in fatigue were mostly due to peripheral factors.

These data emphasized previous findings regarding sex differences in neuromuscular fatigue mechanism ([Clark et al., 2005](#); [Yoon et al., 2007](#); [Hunter, 2009](#); [Keller et al., 2011](#)). Therefore, the sensitivity of the QIF test to small inter individual differences such as sex-differences is promising regarding its ability to detect alterations in patients as well as changes over time.

Relevance of the QIF test

Our results showed that whole body endurance assessed on a maximal incremental cycling test was not related to muscular endurance assessed with the QIF test. These observations emphasized the need for a specific evaluation of the muscular endurance with a minimal influence of cardio-pulmonary factors. Maximal voluntary strength or evoked muscular responses by FMNS at Pre were not correlated to fatigability and endurance, indicating the need for a global evaluation of NMF. We showed that strength loss at set 50% (*i.e.* fatigability) was correlated to endurance performance. Thus, peripheral fatigue assessed with evoked muscular responses via FNMS over the QIF test can be used as a predictor of muscle endurance. Consequently, using peripheral fatigue level rather than the total number of sub-maximal contractions could minimize the influence of motivational and other psychological factors in patients.

Methodological issues

VA_{Tw} appeared to be less sensitive than VA_{Db} to drops in VA since it was significantly reduces at Exh only (see Fig. 4). The same tendency has been previously reported by Place et al. ([2007](#)). However, in our protocol, VA_{Tw} assessment was performed during a MVC maneuver that followed 15 s of rest, which is not a negligible recovery period. This may explain, at least in part, small differences between VA_{db} and VA_{tw} . Thus, we suggest that VA_{Tw} measurement should be performed on the first MVC when only one magnetic stimulator is available.

None of our subjects were overweight ($BMI < 25 \text{ kg.m}^{-2}$) allowing supramaximality of FNMS. We recently showed that the capacity of FNMS to deliver supramaximal stimulation is altered when fat thickness below the coil increases ([Tomazin et al., 2011](#)). Thus, special caution should be taken when studying subjects with high body fat

percentage. Researchers should also be confident that the material used for FNMS is adapted ([Tomazin et al., 2010](#)).

A potential critique of the QIF test is that the subject is required to generate true maximal MVC to set force levels during sets of submaximal contractions. In patients with impaired VA (such as arthrogenous muscle inhibition caused by pain ([Machner et al., 2002](#)) or neurological diseases ([Skurvydas et al., 2011](#))), force levels during sets could be calculated from the theoretical MVC (*i.e.* extrapolated from the measured VA at Pre).

CONCLUSION

The present study showed that this innovative neuromuscular evaluation based on a quadriceps isometric intermittent fatigue test with femoral nerve magnetic stimulation is feasible and well-tolerated. The reliability of strength, endurance and fatigability appeared to be satisfactory. The test also showed its ability to detect sex differences in endurance and fatigue suggesting its sensitivity to small inter-individual differences. Therefore, the QIF test appears to be a promising tool for neuromuscular investigation. Further studies should be conducted to evaluate its feasibility and reliability in patients.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the subjects who agreed to participate in this study and the *Association Française contre les Myopathies* (AFM) for financial support. DB received a Ph.D. fellowship from the *Association Française contre les Myopathies* (AFM).

TABLES

Table 1. Subjects characteristics and performance during the maximal incremental cycling test

	Female	Male
Subjects characteristics		
Age (y)	27 ± 10	23 ± 3
Height (cm)	168 ± 8	176 ± 6
Weight (kg)	60 ± 7	71 ± 9
BMI (kg.m ⁻²)	21.4 ± 1.8	22.7 ± 2.8
Body fat (%)	25 ± 5	13 ± 3
Maximal incremental cycling test		
Maximum work load (W)	179 ± 33	263 ± 42
VO ₂ max (mLO ₂ .min ⁻¹ .kg ⁻¹)	33.3 ± 6.7	46.8 ± 6.4
VO ₂ max (% of predicted)	96 ± 12	101 ± 13
Maximal blood lactate concentration (mmol.L ⁻¹)	9.5 ± 3.3	11.5 ± 4.5

Values are means ± SD. BMI, body mass index; VO₂ max, maximal oxygen uptake.

Table 2. Between-days reliability of Pre values for volitional and evoked quadriceps strength.

	QIF 1	QIF 2	Change in mean (95 % CI)	CV_{TE} (95% CI)	ICC (95 % CI)
MVC (Nm)	208 ± 68	208 ± 66	0.1 (-3.3-3.5)	5.1 (3.9-7.4)	0.98 (0.94-0.99)
Tw _p (Nm)	61 ± 16	59 ± 17	-3.1 (-6.9-0.7)	5.7 (4.3-8.3)	0.96 (0.90-0.98)
Db ₁₀₀ (Nm)	88 ± 22	84 ± 21	-3.5 (-7.5-0.5)	6.1 (4.6-8.8)	0.96 (0.90-0.98)
Db _{10:100}	0.92 ± 0.10	0.92 ± 0.11	-0.4 (-3.1-2.4)	4.2 (3.2-6.1)	0.88 (0.73-0.95)

Values are means (SD); QIF1, QIF2, first and second Quadriceps Intermittent Fatigue test; Changes in mean are expressed in percentage of mean values; CV, typical error expressed as a coefficient of variation; ICC, intraclass correlation coefficient; 95% CI, 95% confidence interval; MVC, quadriceps maximal voluntary contraction; Tw_p, peak potentiated twitch; Db₁₀₀, potentiated peak doublet at 100 Hz; Db_{10:100}, ratio of the peak potentiated doublets at 10 and 100 Hz.

Table 3. Between-days reliability of volitional and evoked strength during the QIF tests at set 50%, immediately after task failure (Exh) and after 30 min of recovery (Post 30).

	QIF 1	QIF 2	Change in mean (95% CI)	CV _{TE} (95% CI)	ICC (95% CI)
Set 50 %					
MVC (% Pre)	78 ± 11	76 ± 10	-1.6 (-5.4-2.1)	5.6 (4.3-8.2)	0.81 (0.56-0.92)
Tw _p (% Pre)	65 ± 13	66 ± 13	1.0 (-2.0-4.0)	4.6 (3.4-6.6)	0.90 (0.77-0.96)
Db ₁₀₀ (% Pre)	69 ± 11	71 ± 11	2.2 (-0.5-4.8)	3.9 (3.0-5.8)	0.88 (0.72-0.95)
Db _{10:100}	0.75 ± 0.11	0.75 ± 0.12	0.1 (-3.8-4.1)	6.0 (4.6-8.8)	0.88 (0.72-0.95)
Exh					
MVC (% Pre)	73 ± 8	75 ± 11	2.1 (-1.4-5.6)	5.3 (3.5-6.9)	0.88 (0.72-0.95)
Tw _p (% Pre)	59 ± 13	62 ± 13	3.0 (-0.4-6.3)	5.1 (3.9-7.4)	0.88 (0.73-0.95)
Db ₁₀₀ (% Pre)	63 ± 13	64 ± 12	5.4 (2.1-8.7)	5.1 (3.8-7.4)	0.85 (0.67-0.94)
Db _{10:100}	0.75 ± 0.12	0.75 ± 0.13	0.0 (-4.2-4.3)	6.4 (4.9-9.4)	0.86 (0.67-0.94)
Post 30					
MVC (% Pre)	86 ± 9	85 ± 8	-0.7 (-5.6-4.1)	7.3 (5.6-10.8)	0.78 (0.47-0.91)
Tw _p (% Pre)	71 ± 11	74 ± 9	3.3 (-0.3-6.8)	5.3 (4.1-7.8)	0.76 (0.48-0.90)
Db ₁₀₀ (% Pre)	80 ± 4	82 ± 5	1.4 (-0.9-3.7)	2.9 (2.2-4.6)	0.72 (0.32-0.90)
Db _{10:100}	0.75 ± 0.11	0.78 ± 0.11	3.3 (-1.0-7.6)	6.5 (5.0-9.5)	0.86 (0.67-0.94)

Values are means ± SD and expressed as a percentage of Pre value except Db_{10:100}. See Table 2 for abbreviations.

Table 4. Between-days reliability of voluntary activation indexes during the QIF tests at set 50%, immediately after task failure (Exh) and after 30 min of recovery (Post 30).

	QIF 1	QIF 2	Change in mean (95%CI)	CV _{TE} (95% CI)
Pre				
VA _{Db} (%)	91.7 ± 3.1	93.7 ± 2.8*	2.2 (0.6-3.7)	2.3 (1.8-3.4)
VA _{Tw} (%)	92.1 ± 3.1	93.6 ± 3.5	1.6 (-0.3-3.6)	3.0 (2.3-4.4)
Set 50%				
VA _{Db} (%)	87.9 ± 5.9	89.2 ± 5.6	1.3 (-2.1-4.7)	5.1 (3.9-7.5)
VA _{Tw} (%)	88.1 ± 6.9	91.1 ± 4.4	3.0 (-0.6-6.7)	5.5 (4.2-8.0)
Exh				
VA _{Db} (%)	89.4 ± 4.7	87.9 ± 4.6	-1.5 (4.3-1.4)	4.3 (3.3-6.3)
VA _{Tw} (%)	88.1 ± 6.0	86.5 ± 7.5	-1.6 (-5.6-2.8)	6.6 (5.1-9.7)
Post 30				
VA _{Db} (%)	88.8 ± 6.9	88.2 ± 4.4	0.4(-2.7-3.4)	4.6 (3.5-6.7)
VA _{Tw} (%)	96.9 ± 1.9	97.1 ± 1.8	0.6 (-2.7-3.8)	4.9 (3.7-7.1)

Values are means ± SD; VA_{Db}, voluntary activation level calculated from 100 Hz doublets; VA_{Tw}, voluntary activation level calculated from twitches.*, significantly different from QIF 1 ($P < 0.05$).

FIGURES

Figure 1. Overview of the experimental setup; ⚡, femoral nerve magnetic stimulation

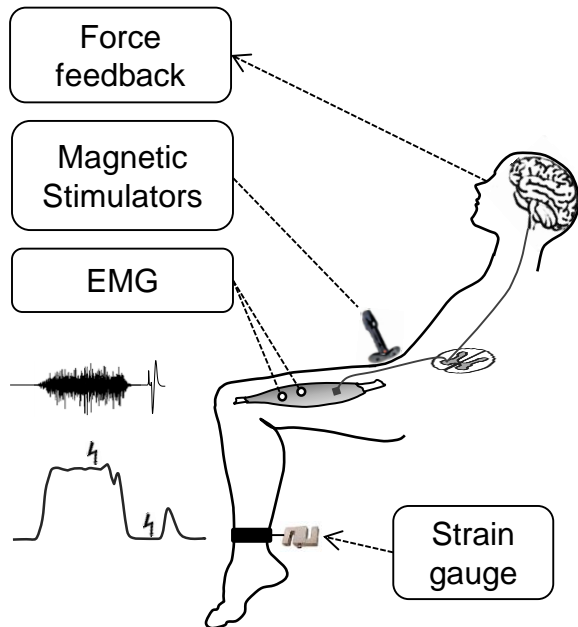


Figure 2. Overview of the Quadriceps Intermittent Fatigue test (QIF); MVC, quadriceps maximal voluntary contraction; ⚡, femoral nerve magnetic stimulation; $Db_{100,s}$, superimposed 100 Hz doublet; Db_{100} , potentiated 100 Hz doublet; Db_{10} , potentiated 10Hz doublet; Tw_s , superimposed twitch Tw_p , potentiated twitch; 10 x 5s/5s, set of 10 submaximal contractions (5-s on / 5-s off); Pre, initial neuromuscular evaluations; Exh, neuromuscular evaluations immediately after task failure; Post 30, neuromuscular evaluations 30 min after task failure.

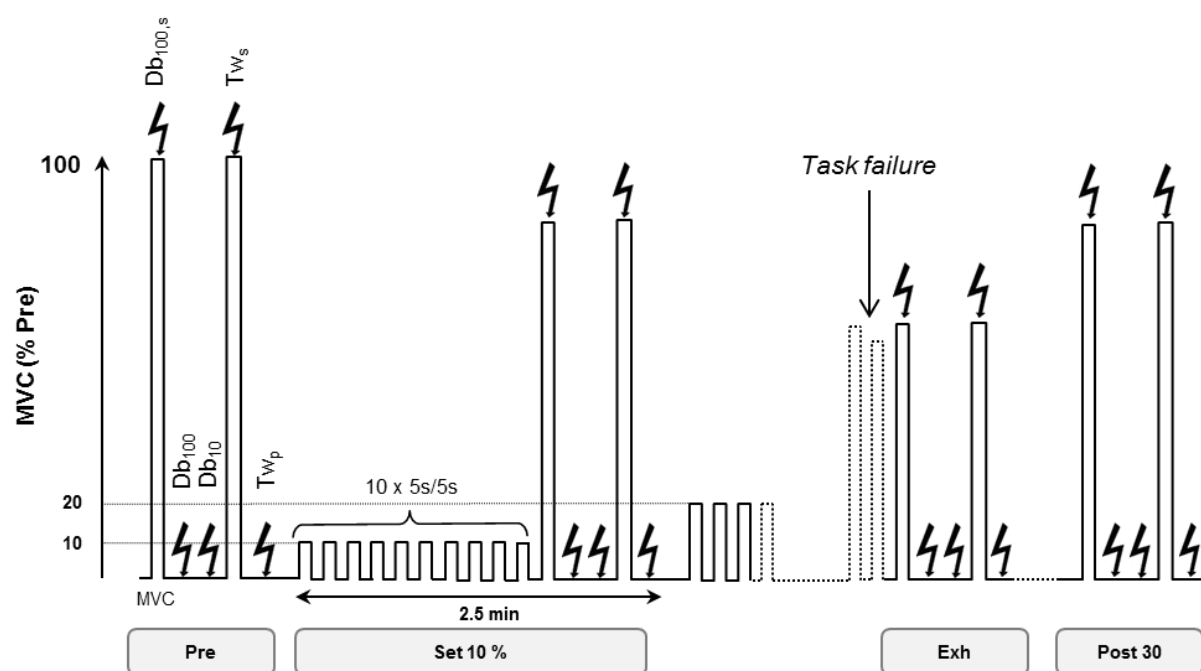


Figure 3. Volitional and evoked quadriceps strength during the first and second quadriceps intermittent fatigue tests (QIF1 and QIF2). Panel A: MVC, maximal voluntary contraction. Panel B: Tw_p , potentiated peak twitch. Panel C: Db_{100} , potentiated peak 100 Hz doublets. Panel D: $Db_{10:100}$, ratio of the peak potentiated 10 and 100 Hz doublets. Pre, initial measurement; 10-50, measurements after sets of 10 contractions corresponding to 10 to 50 % of MVC; Exh, measurement immediately after exhaustion; Post 30, measurement 30 min after exhaustion. *, significantly different from Pre ($P < 0.05$)

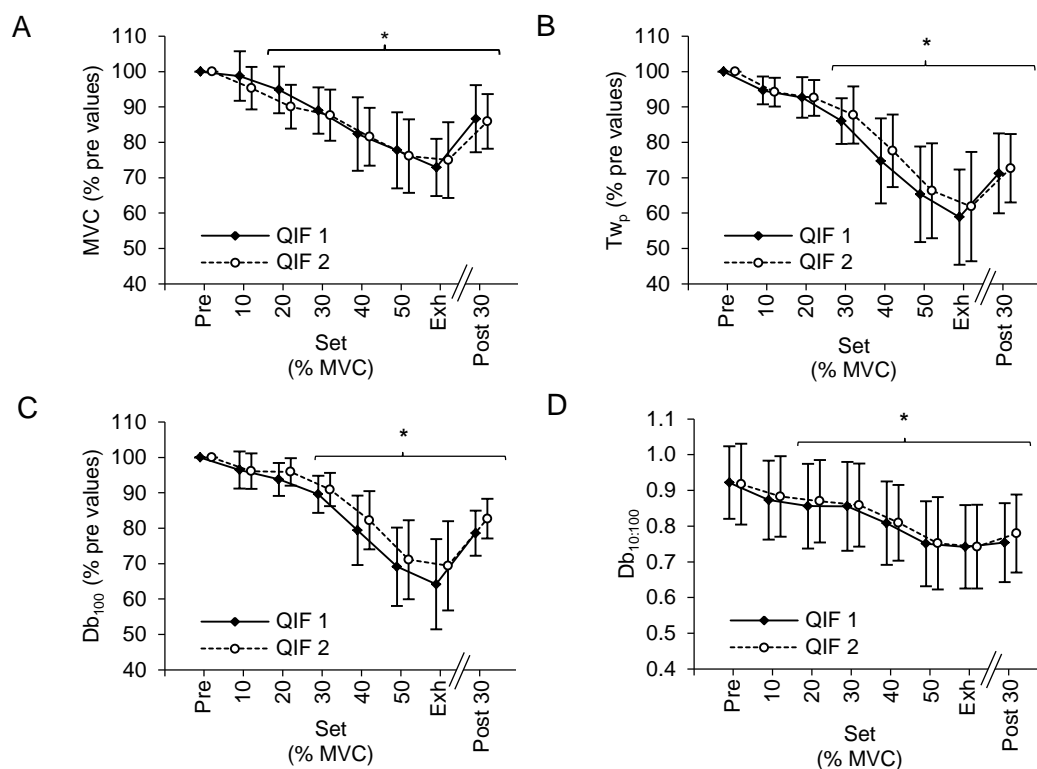


Figure 4. Voluntary activation during the first and second quadriceps intermittent fatigue tests (QIF1 and QIF2). Panel A: VA_{Db} , voluntary activation level calculated from 100Hz doublets. Panel B: VA_{Tw} , voluntary activation level calculated from twitches. See Figure 3 for other abbreviations. *, significantly different from Pre ($P < 0.05$)

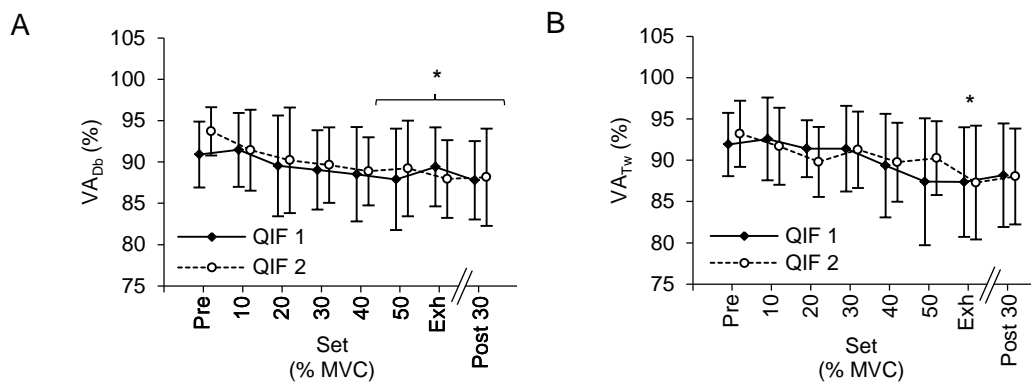


Figure 5. Bland-Altman plots of differences vs. mean of the two QIF tests for voluntary activation level calculated from 100Hz doublets (VA_{Db}) at the beginning of the test (Pre; Panel A), at set 50% (Panel B), immediately after task failure (Exh; Panel C) and after 30 min of recovery (Post 30; Panel D).

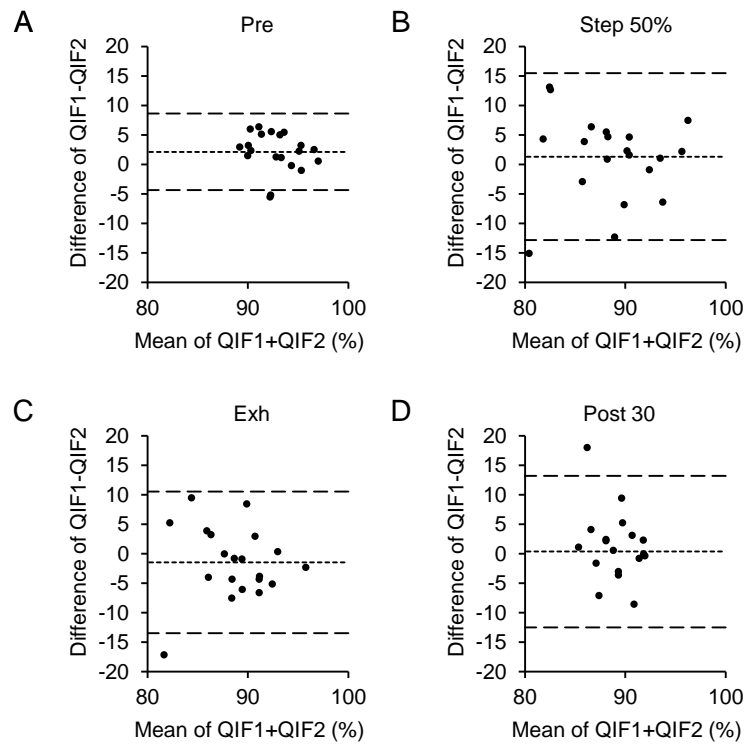
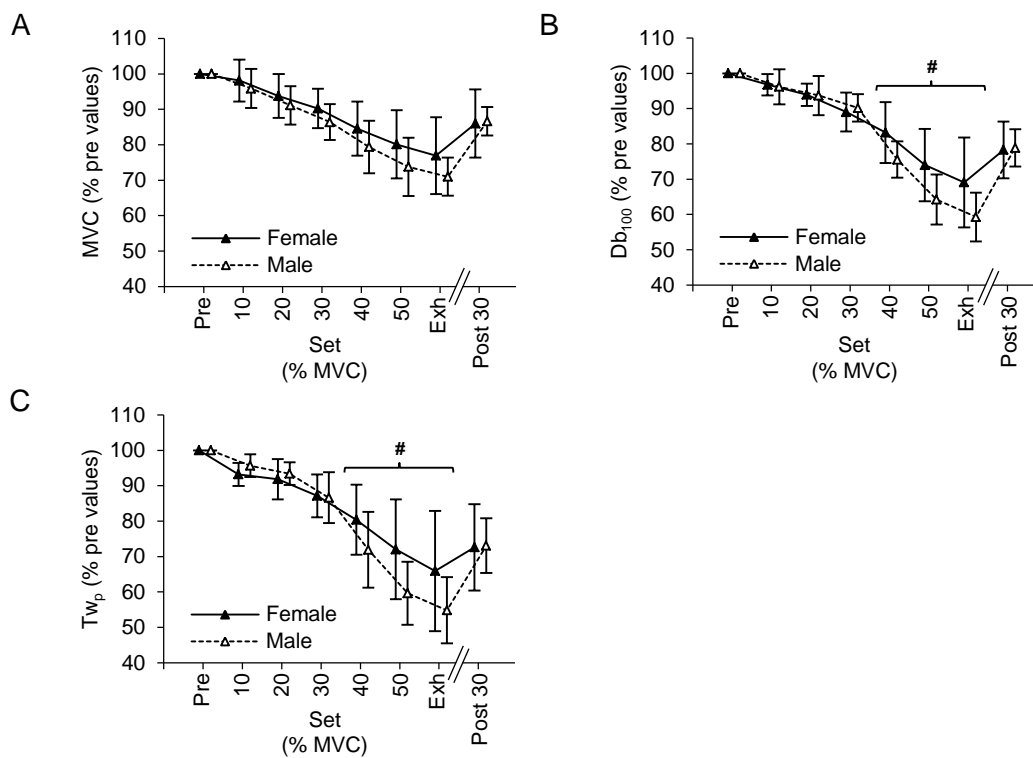


Figure 6. Volitional and evoked quadriceps strength for female and male; MVC, maximal voluntary contraction; Tw_p , potentiated peak twitch; Db_{100} , potentiated peak 100Hz doublets; see Figure 3 for other abbreviations. #, significant difference between male and female ($P < 0.05$).



REFERENCES

- Allen, G. M., S. C. Gandevia, et al. Muscle performance, voluntary activation and perceived effort in normal subjects and patients with prior poliomyelitis. *Brain* 1994 117 (Pt 4): 661-670
- Atkinson, G. and A. M. Nevill. Statistical methods for assessing measurement error (reliability) in variables relevant to sports medicine. *Sports Med* 1998 26(4): 217-238
- Bigland-Ritchie, B., D. A. Jones, et al. Central and peripheral fatigue in sustained maximum voluntary contractions of human quadriceps muscle. *Clin Sci Mol Med* 1978 54(6): 609-614
- Bilodeau, M. Central fatigue in continuous and intermittent contractions of triceps brachii. *Muscle Nerve* 2006 34(2): 205-213
- Bland, J. M. and D. G. Altman. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986 1(8476): 307-310
- Clark, B. C., S. R. Collier, et al. Sex differences in muscle fatigability and activation patterns of the human quadriceps femoris. *Eur J Appl Physiol* 2005 94(1-2): 196-206
- Clark, B. C., S. B. Cook, et al. Reliability of techniques to assess human neuromuscular function in vivo. *J Electromyogr Kinesiol* 2007 17(1): 90-101
- Colombo, R., L. Mazzini, et al. Measurement of isometric muscle strength: a reproducibility study of maximal voluntary contraction in normal subjects and amyotrophic lateral sclerosis patients. *Med Eng Phys* 2000 22(3): 167-174
- Couillard, A., F. Maltais, et al. Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 167(12): 1664-1669
- Durnin, J. V. and J. Womersley. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974 32(1): 77-97
- Enoka, R. M. and D. G. Stuart. Neurobiology of muscle fatigue. *J Appl Physiol* 1992 72(5): 1631-1648
- Gandevia, S. C. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev* 2001 81(4): 1725-1789
- Gayda, M., A. Merzouk, et al. Assessment of skeletal muscle fatigue in men with coronary artery disease using surface electromyography during isometric contraction of quadriceps muscles. *Arch Phys Med Rehabil* 2005 86(2): 210-215
- Grabljevec, K., H. Burger, et al. Strength and endurance of knee extensors in subjects after paralytic poliomyelitis. *Disabil Rehabil* 2005 27(14): 791-799

- Gruet, M., J. M. Vallier, et al. Long term reliability of EMG measurements in adults with cystic fibrosis. *J Electromyogr Kinesiol* 2010 20(2): 305-312
- Han, T. R., H. I. Shin, et al. Magnetic stimulation of the quadriceps femoris muscle: comparison of pain with electrical stimulation. *Am J Phys Med Rehabil* 2006 85(7): 593-599
- Hermens, H. J., B. Freriks, et al. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol* 2000 10(5): 361-374
- Hogrel, J. Y., C. A. Payan, et al. Development of a French isometric strength normative database for adults using quantitative muscle testing. *Arch Phys Med Rehabil* 2007 88(10): 1289-1297
- Hopkins, W. G. Measures of reliability in sports medicine and science. *Sports Med* 2000 30(1): 1-15
- Hopkins, W. G. Reliability from consecutive pairs of trials (Excel spreadsheet). In: A new view of statistics. Internet Society of Sport Science. Available from URL: <http://www.sportsci.org/resource/stats/xrely.xls> 2002
- Horemans, H. L., A. Beelen, et al. Reproducibility of maximal quadriceps strength and its relationship to maximal voluntary activation in postpoliomyelitis syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 2004 85(8): 1273-1278
- Hulsmann, M., M. Quittan, et al. Muscle strength as a predictor of long-term survival in severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004 6(1): 101-107
- Hunter, S. K. Sex differences and mechanisms of task-specific muscle fatigue. *Exerc Sport Sci Rev* 2009 37(3): 113-122
- Katayama, K., M. Amann, et al. Effect of arterial oxygenation on quadriceps fatigability during isolated muscle exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007 292(3): R1279-1286
- Keller, M. L., J. Pruse, et al. Supraspinal fatigue is similar in men and women for a low-force fatiguing contraction. *Med Sci Sports Exerc* 2011 43(10): 1873-1883
- Koechlin, C., A. Couillard, et al. Does oxidative stress alter quadriceps endurance in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2004 169(9): 1022-1027
- Kufel, T. J., L. A. Pineda, et al. Comparison of potentiated and unpotentiated twitches as an index of muscle fatigue. *Muscle Nerve* 2002 25(3): 438-444
- Machner, A., G. Pap, et al. Evaluation of quadriceps strength and voluntary activation after unicompartmental arthroplasty for medial osteoarthritis of the knee. *J Orthop Res* 2002 20(1): 108-111
- Millet, G. Y., V. Martin, et al. Electrical stimulation for testing neuromuscular function: from sport to pathology. *Eur J Appl Physiol* 2011 111(10): 2489-2500

-
- Moreland, J. D., J. A. Richardson, et al. Muscle weakness and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2004 52(7): 1121-1129
- Newman, A. B., V. Kupelian, et al. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006 61(1): 72-77
- O'Brien, T. D., N. D. Reeves, et al. Assessment of voluntary muscle activation using magnetic stimulation. *Eur J Appl Physiol* 2008 104(1): 49-55
- Opasich, C., N. Ambrosino, et al. Heart failure-related myopathy. Clinical and pathophysiological insights. *Eur Heart J* 1999 20(16): 1191-1200
- Orngreen, M. C., D. B. Olsen, et al. Aerobic training in patients with myotonic dystrophy type 1. *Ann Neurol* 2005 57(5): 754-757
- Place, N., N. A. Maffiuletti, et al. Assessment of the reliability of central and peripheral fatigue after sustained maximal voluntary contraction of the quadriceps muscle. *Muscle Nerve* 2007 35(4): 486-495
- Polkey, M. I., D. Kyroussis, et al. Quadriceps strength and fatigue assessed by magnetic stimulation of the femoral nerve in man. *Muscle Nerve* 1996 19(5): 549-555
- Prasartwuth, O., J. L. Taylor, et al. Maximal force, voluntary activation and muscle soreness after eccentric damage to human elbow flexor muscles. *J Physiol* 2005 567(Pt 1): 337-348
- Rozman, J., M. Bunc, et al. Evaluation of the strength of elbow flexors in patients with neuromuscular diseases. *J Med Eng Technol* 2001 25(6): 235-239
- Saey, D., R. Debigare, et al. Contractile leg fatigue after cycle exercise: a factor limiting exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 168(4): 425-430
- Saey, D. and T. Troosters. Measuring skeletal muscle strength and endurance, from bench to bedside. *Clin Invest Med* 2008 31(5): E307-311
- Serres, I., M. Hayot, et al. Skeletal muscle abnormalities in patients with COPD: contribution to exercise intolerance. *Med Sci Sports Exerc* 1998 30(7): 1019-1027
- Seymour, J. M., M. A. Spruit, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J* 2010 36(1): 81-88
- Shield, A. and S. Zhou. Assessing voluntary muscle activation with the twitch interpolation technique. *Sports Med* 2004 34(4): 253-267
- Skurvydas, A., M. Brazaitis, et al. The effect of multiple sclerosis and gender on central and peripheral fatigue during 2-min MVC. *Clin Neurophysiol* 2011 122(4): 767-776
- Strojnik, V. and P. V. Komi. Neuromuscular fatigue after maximal stretch-shortening cycle exercise. *J Appl Physiol* 1998 84(1): 344-350
-

-
- Swallow, E. B., D. Reyes, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007 62(2): 115-120
- Szelesi, J., S. Gotz, et al. Force-pain relationship in functional magnetic and electrical stimulation of subjects with paresis and preserved sensation. *Clin Neurophysiol* 2010 121(9): 1589-1597
- Taylor, J. L. Point: the interpolated twitch does/does not provide a valid measure of the voluntary activation of muscle. *J Appl Physiol* 2009 107(1): 354-355
- Tomazin, K., S. Verges, et al. Fat tissue alters quadriceps response to femoral nerve magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2011 122(4): 842-847
- Tomazin, K., S. Verges, et al. Effects of coil characteristics for femoral nerve magnetic stimulation. *Muscle Nerve* 2010 41(3): 406-409
- Van't Hul, A., J. Harlaar, et al. Quadriceps muscle endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Muscle Nerve* 2004 29(2): 267-274
- van der Kooi, E. L., E. Lindeman, et al. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(1): CD003907
- Verges, S., N. A. Maffiuletti, et al. Comparison of electrical and magnetic stimulations to assess quadriceps muscle function. *J Appl Physiol* 2009 106(2): 701-710
- Wiles, C. M. and Y. Karni. The measurement of muscle strength in patients with peripheral neuromuscular disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983 46(11): 1006-1013
- Yoon, T., B. Schlinder Delap, et al. Mechanisms of fatigue differ after low- and high-force fatiguing contractions in men and women. *Muscle Nerve* 2007 36(4): 515-524

3.2 Etude II : Effet de l'âge et de l'entraînement sur la fatigabilité neuromusculaire périphérique

Au cours de l'étude précédente, nous avons montré que le QIF test était reproductible et nous avons montré sa capacité à détecter des différences liées au sexe. Etant donné que l'âge et de le statut d'entraînement conditionnent de façon majeure les performances neuromusculaires et constituent des facteurs confondants importants dans le cadre de la comparaison de sujets sains avec des patients, nous avons recherché l'impact de ces facteurs sur les résultats obtenus lors d'un QIF test.

Vingt-quatre sujets masculins (8 jeunes entraînés en endurance (30 ± 3 ans), 8 jeunes non entraînés (26 ± 4 ans) et 8 sujets plus âgés non entraînés (56 ± 4 ans) ont effectué une EFX incrémentale sur vélo afin de confirmer leur statut d'entraînement. Lors d'une seconde visite, un QIF test a été réalisé par l'ensemble des sujets. Après 50 contractions sous maximales, la réduction de la twitch potentiée était de $36 \pm 9\%$, chez les jeunes non entraînés, de $21 \pm 16\%$ chez les sujets âgés non entraînés et de $2 \pm 4\%$ chez les jeunes entraînés. Le nombre de contractions sous-maximales et la réduction de l'activation volontaire maximale étaient similaires chez les jeunes non entraînés et les sujets âgés non entraînés. Les jeunes entraînés ont effectué plus de contractions que les jeunes non entraînés sans diminution de VA lors du test.

Le protocole de fatigue et les procédures de stimulation magnétique du nerf fémorale utilisés dans cette étude sont capables de détecter l'effet du vieillissement et de l'entraînement sur les composantes principales de la fonction neuromusculaire. Nous avons confirmé une moindre fatigabilité périphérique chez les sujets plus âgés et les sujets entraînés lors d'une tâche fatigante relative à la FMV par rapport à des sujets jeunes non entraînés. Aucun effet du vieillissement sur la fatigue centrale a été observée alors que et les sujets entraînés n'ont pas montré de fatigue centrale, même à l'épuisement, suggérant des mécanismes distincts causant l'arrêt de la tâche chez des sujets entraînés et non entraînés.

Ce travail a fait l'objet d'un article soumis pour publication dans le journal *Medicine & Science in Sports & Exercise* intitulé « Effect of aging and training on quadriceps function assessed by magnetic stimulation ».

EFFECT OF AGING AND TRAINING ON QUADRICEPS FUNCTION ASSESSED BY MAGNETIC STIMULATION

BACHASSON D.^{1,2}, DECORTE N.^{1,2,3}, MILLET GY.^{2,4}, LEVY P.^{1,2,3}, WUYAM B.^{1,2,3},
VERGES S.^{1,2}

¹ Université Joseph Fourier, Laboratoire HP2, F-38000, Grenoble, France.

² INSERM, U1042, F-38000, Grenoble, France.

³ CHU de Grenoble, Pôle Locomotion, Rééducation & Physiologie, Clinique
Physiologie, Sommeil et Exercice, F-38000, Grenoble, France.

⁴ Université de Lyon, F-42023, Saint-Etienne, France

✉ Corresponding author:

Dr VERGES Samuel

Laboratoire HP2 (INSERM U1042), UF Recherche sur l'Exercice, Hôpital Sud

Avenue Kimberley

38 434 Echirolles, France

Tel: +33 4 76 76 68 60; Fax: +33 4 76 76 89 21

Email: sverges@chu-grenoble.fr

FINANCIAL SUPPORT

We thank French Association for Muscular Dystrophy for financial support. DB received a Ph.D. fellowship from the French Association for Muscular Dystrophy.

CONFLICT-OF-INTEREST

None

RUNNING TITLE

Aging and training effects on fatigue

ABSTRACT

In situ assessment of neuromuscular strength, endurance and fatigue remains challenging. We used a specific procedure with femoral nerve magnetic stimulation (FNMS) to assess the influence of aging and training status on quadriceps strength, endurance and fatigue.

Twenty four male subjects (8 young endurance-trained (30 ± 3 yr; Young-Tr), 8 young untrained (26 ± 4 yr; Young-UnTr) and 8 middle-aged untrained (56 ± 4 yr; Old-UnTr) performed a maximal cycling test in order to confirm their training status. On a separated visit, FNMS was used to evaluate central and peripheral factors of quadriceps function. Subjects performed sets of 10 intermittent (5-s on/5-s off) isometric contractions starting at 10% maximum voluntary contraction (MVC), with 10% MVC increment from one set to another until exhaustion. Neuromuscular fatigue was assessed with FNMS before the fatiguing test and after each set.

Young-UnTr exhibited larger reduction in evoked quadriceps mechanical responses during quadriceps contractions (*e.g.* at set 50% MVC, reduction in single potentiated twitch was $-36\pm 9\%$) than Old-UnTr ($-21\pm 16\%$) and Young-Tr ($-2\pm 4\%$). Similar number of contractions and reduction in maximal voluntary activation were observed in Young-UnTr and Old-UnTr. Young-Tr performed more contractions compared to Young-UnTr without changes in maximal voluntary activation throughout the test.

The present testing procedure using FNMS is able to detect the effect of aging and training status on the main components of the neuromuscular function. We confirmed the lower peripheral fatigability associated with aging and highly endurance-trained status. No effect of aging on central fatigue was observed while highly-trained subjects did not shown central fatigue, even at exhaustion and despite greater endurance performance, suggesting distinct reasons for task failure compared to untrained subjects during this exercise protocol.

Keywords: strength; endurance; peripheral fatigue; central fatigue; neuromuscular assessment.

INTRODUCTION

Paragraph Number 1. *In situ* assessments of muscle strength, fatigue, and endurance in human are always challenging. In the past decades, studies using artificially evoked muscular responses by electrical stimulation have substantially contributed to a better understanding of mechanisms underlying muscle strength and fatigue (30). Magnetic neurostimulation (33) has been recently shown to provide similar results than standard electrical neurostimulation (45) and to have several advantages particularly regarding tolerance (18, 43). Quadriceps dysfunction has been identified as a major factor contributing to exercise intolerance and disability in various pathological conditions (17, 31, 38) and in the elderly (40). To provide a comprehensive and clinically useful tool for the evaluation and follow-up (including post therapy) of this muscle group, we recently validated a test assessing quadriceps strength, endurance and fatigability in a single session (Quadriceps Intermittent Fatigue test: QIF (5)). We recently addressed the reliability of our procedure in healthy subjects naïve from any neuromuscular evaluation procedure and its ability to detect inter individual variations related to sex differences (5). We also showed that this procedure was well-tolerated and able to detect peripheral impairments in patients with fibromyalgia syndrome (4), confirming its usefulness for clinical purposes.

Paragraph Number 2. Neuromuscular function is also critically influenced by aging and training status. Changes in contractile apparatus associated with aging (*e.g.* muscle mass loss (34), motor unit remodeling (28), altered metabolic capacity and slowed contractile properties (35)) are well documented and their influences on muscle performance have been extensively studied (2). However, many studies failed to adequately take into account confounding effects related to sex differences (9, 20) and training status (2) when comparing young and older subjects. In addition, the use of different types of contraction (*e.g.* isometric *versus* dynamic, sustained *versus* intermittent (3), voluntary *versus* artificially-induced (20)) and methodological differences in neuromuscular function assessments (*e.g.* uncomfortable tetanic electrical stimulation (22) *versus* single twitch or doublets stimulation (7)), might explain disparate results. Data concerning the effect of aging on central fatigue are particularly controversial (24, 37, 41, 47). Mechanisms of muscle adaptations (15) and changes in strength and endurance induced by various training regimes within various groups of subjects have been extensively studied (13, 36). However, the literature comparing neuromuscular strength, fatigue and endurance of

highly trained and untrained subjects is surprisingly scarce (1, 19, 27). Whether these populations may show similar differences as those observed in longitudinal studies investigating the effect of training remains to be clarified. In particular, the effect of training status on peripheral *versus* central fatigability and on the amount of fatigue associated with task failure need to be investigated.

Paragraph Number 3. The first aim of the present study was to address the influence of aging and training status on quadriceps strength, endurance and fatigue using a specific procedure with FNMS as recently designed by our team (4, 5). We compared the quadriceps neuromuscular function of young *versus* old untrained subjects and of young trained *versus* untrained subjects. We tested the following hypothesis: i) young endurance-trained subjects may exhibit smaller peripheral and central fatigue for a given amount of work but similar levels of fatigue at exhaustion compared to young untrained subjects, ii) young untrained subjects may exhibit greater peripheral fatigue and smaller endurance than older untrained subjects but smaller central fatigue.

METHODS

Subjects

Paragraph Number 4. Twenty four male subjects (8 young endurance-trained (Young-Tr), 8 young untrained (Young-UnTr) and 8 middle-aged untrained (Old-UnTr) volunteered to participate in the study and gave written informed consent. Their main characteristics are presented in Table 1. All subjects were free from any neuromuscular, metabolic and cardiorespiratory disorders. Young-Tr subjects were triathletes of regional or national levels training at least twelve hours *per* week. Young-UnTr and Old-UnTr performed less than 3 hours of physical activity per week. The study was conducted according to the Declaration of Helsinki and was approved by the local Committee on Human Research (Comité de protection des personnes Sud-EST V).

Study design

Paragraph Number 5. After inclusion, subjects performed two exercise test sessions. During the first visit, subjects had clinical examination, anthropometric measurements and they performed a maximal incremental exercise test on a cycle ergometer. On the second session, subjects performed a quadriceps fatigue test.

Maximal cycling test

Paragraph Number 6. Subjects performed a standard maximal incremental exercise test on a computer-controlled electrically braked cycle ergometer (Ergometrics 800, Ergoline, Bitz, Germany) with breath-by-breath gas analysis and electrocardiogram (Medisoft, Dinant, Belgium) for the determination of peak workload (W_{peak}) and peak oxygen consumption ($VO_{2,peak}$) (6). Initial power was set at 40W for 2min in Young-UnTr and Old-UnTr and 80W in Young-Tr. We used 15 W.min⁻¹ increment in Young-UnTr and Old-UnTr and 25W.min⁻¹ increment in Young-Tr. A fingertip blood sample was obtained 3 min after exhaustion and analyzed for lactate concentration (NOVA+, Nova Biomedical Corporation, Waltham MA).

Quadriceps intermittent fatigue test

Paragraph Number 7. Experimental setup. Measurements were conducted on the right limb for all subjects. Subjects lay supine on a customized chair. The knee was flexed at 90° and the hip angle was 130° for to facilitate coil placement in the femoral triangle for FNMS. Voluntary strength and evoked responses to FNMS were measured with a strain gauge (SBB 200kg Tempo Technologies, Taipei, Taiwan) connected to an inextensible ankle strap. Compensatory movement of the upper body was limited by two belts across the thorax and abdomen. Subjects were instructed to keep their hands on their abdomen at all times. Visual feedback of both the force produced and the target force levels (see below) was provided to the subjects.

Paragraph Number 8. Femoral Nerve Magnetic Stimulation (FNMS). FNMS was performed with a 45-mm figure-eight coil powered by two Magstim 200 stimulators (peak magnetic field 2.5 T, stimulation duration 0.1 ms; Magstim, Whitland, United Kingdom) linked with a Bistim Module (Magstim). We used single stimulations (twitch) and paired stimulations (10 Hz and 100 Hz doublets) given at maximum stimulator output. The coil was positioned high in the femoral triangle in regard to the femoral nerve. Optimal stimulation site allowing maximal unpotentiated quadriceps peak strength (Tw_u) as well as maximum *vastus lateralis* M-wave amplitude (M_{ampl}) (see below) and supramaximality was carefully checked after a 20 min rest with decreasing stimulator power output (100%, 95%, 90%, 85% and 80%). Tw_u and M_{ampl} were not significantly reduced until 80% of the maximal power output in all subjects, confirming FNMS supramaximality as previously reported in our laboratory (45).

Paragraph Number 9. Quadriceps surface EMG signal was recorded from the *vastus lateralis* (as a surrogate for the whole quadriceps (32)) as described in detail previously (45). EMG signals were amplified (BioAmp, ADInstruments, Sydney, Australia) with a 5 to 500 Hz filter. EMG and force signals were digitized (Powerlab, ADInstruments) at a sampling frequency of 2,000 Hz and recorded (Labchart; ADInstruments).

Paragraph Number 10. QIF test. Before starting the initial neuromuscular assessment, subjects performed ten 5-s submaximal quadriceps contractions in order to warm up the quadriceps muscle and to familiarize themselves with the visual feedback and the soundtrack instructions (see below). Then subjects performed three maximal voluntary contractions (MVC) with 1 min of rest between each MVC (32). After these MVCs

providing full muscle potentiation (26), the initial neuromuscular assessment (Pre) was performed. It included a 5-s MVC superimposed with a 100 Hz doublet ($Db_{100,s}$) and followed after 2 s (i.e. on relaxed muscle) by two potentiated doublets at 100 Hz (Db_{100}) and 10 Hz (Db_{10}) performed 4 s apart. After 15 seconds of rest, the subject performed a second MVC followed after 2 s by one potentiated twitch (Tw_p). During all MVCs, subjects were vigorously encouraged by the experimenter. Evoked high and low frequency paired stimulation provides an extensive understanding of peripheral fatigue (e.g. high and low frequency peripheral fatigue) (45) and high frequency superimposed stimulation, provides suitable assessment of central activation assessment (32).

Paragraph Number 11. After Pre assessment, sets of 10 intermittent (5-s on / 5-s off) isometric contractions at submaximal target forces were performed, starting at 10% MVC for the first set and increasing by 10% MVC each set until task failure. Subjects had visual feedback of the target force level and listened to a soundtrack indicating the contraction-relaxation rhythm. The range used for the target force level was defined as $\pm 2.5\%$ of MVC. Task failure was defined as two consecutive contractions below the target force level for more than 2.5 s. Five seconds after the end of each 10-contraction set and at exhaustion (Exh), neuromuscular assessments similar to Pre assessment were performed.

Data Analysis

Paragraph Number 12. The following parameters were calculated from the mechanical responses to FNMS: peak force for Tw_u , Tw_p , Db_{100} , $Db_{100,s}$ and Db_{10} as well as the ratio Db_{10} over Db_{100} ($Db_{10:100}$). Peak to peak M-waves amplitude, duration and area were calculated from potentiated single stimulation. We also reported maximal rate of maximal force development (MRFD) and relaxation (MRFR) and the contraction time in Tw_p . Voluntary activation (VA) was calculated as follows from the high-frequency doublets:

$$VA = [1 - (Db_{100,s} / Db_{100})] \times 100$$

A correction was applied to the original equation when the superimposed stimulation was administrated slightly before or after the real peak MVC (42).

Paragraph Number 13. The following parameters were calculated from submaximal contractions: mean force, force-time product, 4-s root mean square from EMG signal

normalized with M_{ampl} (RMS/M). We expressed the increase of RMS/M during each 10-contraction as percentage increase between the mean three first and the mean three last contractions of each set.

Statistical analysis

Paragraph Number 14. All variables are reported as mean (standard deviation (SD)) within text and tables. Normal distribution and homogeneity of variances analysis were confirmed using the Kolmogorov-Smirnov and Skewness test, respectively. Unpaired t-tests were conducted to compare Young-UnTr *versus* Young-Tr and Young-UnTr *versus* Old-UnTr for the following variables: subject characteristics, questionnaire scores and neuromuscular function at Pre. To compare changes in variables during the QIF test, we used one way ANOVA for repeated measurements and t-tests with Bonferroni's correction for post-hoc analysis within each group since the number of sets completed by Young-UnTr, Old-UnTr and Young-Tr subjects was different. To compare changes over the sets completed by all groups, we used two two-way repeated measures ANOVAs (time \times group) and t-tests with Bonferroni's correction for post-hoc analysis. Pearson's correlation analysis was used to determine relationship between variables (*i.e.* between quadriceps neuromuscular function and cycling exercise responses). The alpha level was set at 0.05 for all tests. Statistical analysis was performed with a statistical software package (NCSS, Kaysville, UT).

RESULTS

Maximal cycling test

Paragraph Number 15. Main results from the maximal cycling test are shown in Table 1. As expected, Young-Tr had higher W_{peak} and $VO_{2,peak}$ than Young-UnTr subjects and Young-UnTr had higher W_{peak} and $VO_{2,max}$ than Old-UnTr. Blood lactate concentration 3 min after exhaustion were $\geq 8 \text{ mmol.l}^{-1}$ and maximum heart rate was $\geq 90\%$ of the theoretical value for all subjects confirming the maximality of the incremental cycling test in all subjects.

Quadriceps function at Pre

Paragraph Number 16. Quadriceps neuromuscular function is shown in Table 2. Compared to Young-UnTr, volitional and evoked strength, either as absolute values and normalized to body weight, were greater in Young-Tr and smaller in Old-UnTr. Higher Tw_p MRFD were observed in Young-Tr compared to Young-UnTr but this difference did not exist anymore when normalized to Tw_p (data not shown; all $P > 0.05$). Lower Tw_p MRFD and MRFR were observed in Old-UnTr compared to Young-UnTr and these differences were persistent when normalized to Tw_p (10.6 ± 1.8 versus 8.8 ± 1.3 for MRFD and -4.06 ± 0.6 versus -3.2 ± 0.8 for MRFR in Young-UnTr and Old-UnTr, respectively). Compared to Young-UnTr, M-wave amplitude and area were smaller in Old-UnTr and similar Young-Tr. $Db_{10:100}$ was lower in Young-Tr compared to Young-UnTr but similar in Young-UnTr and Old-UnTr. Compared to Young-UnTr, VA was higher in Young-Tr and similar in Old-UnTr.

Quadriceps fatigue

Paragraph Number 17. Endurance and muscular work. Compared to Young-UnTr (59 ± 6), the total number of submaximal contractions was greater in Young-Tr (81 ± 8 ; $P < 0.001$) and similar in Old-UnTr (59 ± 11 ; $P = 0.95$). The ratio of the last submaximal contraction and the first following MVC at Exh was similar in Young-UnTr (0.99 ± 0.13) compared to Young-Tr (1.00 ± 0.06 , $P = 0.78$) and Old-UnTr (0.95 ± 0.08 , $P = 0.55$).

Paragraph Number 18. MVCs and evoked responses. Changes in MVC and evoked muscular responses (Tw_p , Db_{100} , $Db_{10:100}$) during the quadriceps fatigue test are shown in Figure 1. Young-UnTr exhibited greater reduction in MVC, Tw_p and Db_{100} compared to Young-Tr and Old-UnTr. No significant change over time was found in M-wave characteristics in all groups (all $P > 0.05$; data not shown). Changes in RMS/M during sets of submaximal contractions are shown in Figure 2. Young-UnTr exhibit greater and earlier rise in RMS/M than Young-Tr and Old-UnTr. From Exh to Post30, Young-UnTr showed a significant recovery in evoked responses while these parameters remained stable in Young-Tr and Old-UnTr.

Paragraph Number 19. Voluntary activation. Changes in VA are shown in Figure 3. Young-UnTr and Young-Tr had a significant reduction in VA at the end of the test while Young-Tr subjects did not. No significant differences were found for VA between Young-UnTr and Young-Tr ($P = 0.84$) and between Young-UnTr and Old-UnTr ($P = 0.81$).

DISCUSSION

Paragraph Number 20. Significant influences of aging and training status on quadriceps strength, fatigue and endurance have been observed by using a test involving FNMS as recently proposed by our group, further suggesting that this procedure may be a useful tool for neuromuscular evaluation. In support of our first hypothesis, Young-UnTr exhibited more peripheral fatigue than Old-UnTr after isometric contractions at similar force levels relative to their respective maximal volitional strength. Conversely, similar endurance and central fatigue were observed in Young-UnTr and Old-UnTr. In support of our second hypothesis, Young-Tr showed smaller amount of peripheral fatigability for contractions at identical relative force levels and larger endurance compared to Young-UnTr while they did not exhibit significant central fatigue throughout the test. Interestingly, Young-Tr exhibited less peripheral fatigue at Exh than Young-UnTr.

Age-related differences

Paragraph Number 21. Young-UnTr and Old-UnTr had similar $VO_{2,peak}$ as percentage of predicted value (Table 1) indicating that differences observed in quadriceps fatigue were related to age differences and not to differences in training status.

Paragraph Number 22. *Quadriceps function at Pre.* Volitional and evoked strength either absolute or normalized to body weight were ~30% smaller in Old-UnTr compared to Young-UnTr. Old-UnTr exhibited similar ability to reach high VA levels (*i.e.* >90%) similar to Young-UnTr subjects. Similar results on the quadriceps were reported in older (~80 years) subjects (37), supporting that the contribution of central activation failure to reduced maximal strength in older subjects may be limited (2, 24). Similar VA and lower volitional or evoked strength in Old-UnTr compared to Young-UnTr might be mainly related to the well-known sarcopenia associated with aging (16). Old-UnTr subjects exhibit lower MRFD and MRFR either as absolute values or normalized to Tw_p amplitude, indicating a slowing of muscle contractile properties (2). This slowing may be related to a loss of type II motor units and/or atrophy of type II fibers (23, 37). Decreased efficiency of sarcoplasmic Ca^{2+} release might also be involved in this slowing contractility (25). As previously observed (39), Old-UnTr also exhibited smaller M-wave that may be due, at least in part, to motor unit remodeling (28) and greater body fat percentage.

Paragraph Number 23. *Quadriceps function during the quadriceps fatigue test.* Old-UnTr exhibited lower reduction in MVC and evoked strength (*i.e.* Tw_p and Db_{100}) than Young-UnTr. In addition, Young-UnTr had a greater reduction in $Db_{10:100}$ suggesting a larger amount of low frequency fatigue during the test and at Exh. The absence of significant alteration of M-wave characteristics in both groups excludes the involvement of neuromuscular propagation failure. These findings are consistent with the data from a recent meta-analysis concerning the effect of aging on peripheral fatigue of knee extensors indicating reduced muscle fatigability in older subjects (8), at least during isometric loading. Lower rise in RMS/M was observed in Old-UnTr compared to Young-UnTr during the last submaximal contraction set, probably due to lower amount of peripheral fatigue in Old-UnTr. Reductions in VA were similar in both groups suggesting that, contrary to peripheral fatigability, central fatigability may not be different in Old-UnTr compared to Young-UnTr. This is in accordance with the study of Kent-Braun et al. (24) that reported no effect of aging on VA reduction of ankle dorsiflexors during a isometric task similar to the present study. The effects of aging on central fatigue has been assessed in various other muscle groups (*e.g.* tibialis anterior (44), plantar flexor (29), elbow flexor (47)) with contrasting results probably due to the variety of stimulation protocols, the nature of the fatiguing task and the age of the subjects. In a recent study, Yoon et al. (48) used transcranial magnetic stimulation and reported no effect of age on central fatigue during both isometric and dynamic loading. Further studies are needed to clarify this discrepancy regarding the effect of aging on central fatigue. Surprisingly, similar endurance (*i.e.* the total number of submaximal contractions) was observed in young and older subjects while greater endurance may have been expected considering the lower peripheral fatigability in Old-UnTr. Since the reduction in VA at Exh and the ratio of the last submaximal contraction and the first following MVC were similar in both groups, central factors (including motivation) do not seem to explain this result. The twitch interpolation technique may however present some limitations to detect small differences in voluntary activation (11). Our results also showed that Young-UnTr exhibited greater changes in evoked responses from Exh to Post 30 suggesting a greater recovery than Old-UnTr. Greater proportion of fast type motor units in Young-UnTr (28) and delayed recovery of motor units in Old-UnTr (10) might explain, at least in part, this result (14). However, recovery in VA was similar in Young-UnTr and Old-UnTr and these results do not corroborate previous findings of delayed recovery of neural centers with aging (21, 47,

49). Small amount of central fatigue induced by the fatiguing protocol used in the present study might explain, in part, this result.

Training status-related differences

Paragraph Number 24. *Quadriceps function at Pre.* Volitional and evoked strength either absolute or normalized to body weight were ~20% greater and VA was slightly larger in Young-Tr compared to Young-UnTr confirming that greater strength in highly-trained subjects relies on both peripheral and central neuromuscular adaptations. This is in accordance with previous findings on the soleus in trained subjects (19) and with findings on exercise-induced neuromuscular plasticity (15). $Db_{10:100}$ was greater in Young-Tr compared to Young-UnTr. Similar values were observed in trained subjects in previous works (12) but the underlying mechanisms remained to be determined.

Paragraph Number 25. *Quadriceps function during the quadriceps fatigue test.* Slower and smaller reductions in both volitional and evoked muscular responses in highly-trained compared to untrained subjects might be partly related to a greater reliance on non-oxidative sources of ATP in Young-UnTr. Lower inorganic phosphate accumulation may be a critical mechanism underlying smaller contractile impairments in Young-Tr subjects (46). Smaller peripheral fatigue was also supported by the kinetics of EMG signal during submaximal contractions showing a delayed and depressed increase in RMS/M over the sets of submaximal contractions (see Fig. 3). Young-Tr exhibited greater endurance, which is consistent with smaller muscle fatigability. However, smaller peripheral fatigue was observed at Exh in Young-Tr compared to Young-UnTr. Although this result was unexpected, it may be explained by the incremental design of the fatiguing task, leading to the occurrence of task-failure at a large percentage of MVC in Young-Tr. At such very high level of strength, subjects might not be able to perform the task due to factors other than peripheral fatigue, *e.g.* muscle and/or joint discomfort. Compared to Young-UnTr, Young-Tr did not exhibit a significant decrease in VA at Exh suggesting a reduced propensity to develop central fatigue in highly-trained subjects during this kind of exercise. Since reductions in VA were not significantly different at Exh between both groups, the effect of training status on central fatigue remains to be confirmed in further studies using alternative measurements of central fatigue such as transcranial and cervicomedullary magnetic stimulations.

CONCLUSION

Paragraph Number 26. To conclude, the present study showed that our test involving incremental intermittent isometric contraction and repetitive assessments of neuromuscular fatigue with FNMS is able to detect neuromuscular differences associated with aging and training status. In addition to confirm the lower peripheral fatigability associated with aging and highly-trained status under isometric loading, our results showed that central fatigue was similar in young and older subjects while no significant activation failure was observed in young trained subjects. The QIF test associated with FNMS appears to be a reliable and sensitive (*i.e.* to sex-differences (5), aging and training status) tool for quadriceps neuromuscular assessment that may be useful for observational and longitudinal studies.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the subjects who agreed to participate in this study and the French Association for Muscle Dystrophy for financial support. DB received a Ph.D. fellowship from the French Association for Muscle Dystrophy.

TABLES

Table 1. Subjects' characteristics and results of the maximal cycling test

	Young-UnTr	Young-Tr	Old-UnTr
Subjects characteristics			
Age (y)	26 ± 4	30 ± 3	56 ± 4
Height (cm)	175 ± 7	175 ± 5	176 ± 7
Weight (kg)	71 ± 10	68 ± 3	83 ± 11*
BMI (kg·m ⁻²)	23.3 ± 2.8	22.2 ± 0.9	26.4 ± 2.5*
Maximal cycling test			
W _{peak} (W)	271 ± 42	365 ± 18**	220 ± 33*
W _{peak} /body weight (W·kg ⁻¹)	3.8 ± 0.4	5.4 ± 0.4***	2.71 ± 0.5***
VO _{2,peak} (lO ₂ ·min ⁻¹)	3.13 ± 0.51	4.99 ± 0.27**	2.95 ± 0.44
VO _{2,peak} (mlO ₂ ·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	48 ± 6	74 ± 4***	36 ± 6***
VO _{2,peak} (% Pred)	108 ± 14	168 ± 6***	109 ± 14
HR _{max} (% theoretical)	97 ± 3	94 ± 4	99 ± 5
[La] _{max} (mmol·L ⁻¹)	12.2 ± 4.9	11.6 ± 3.2	9.5 ± 1.5***

Mean values ± SD; Young-UnTr, young untrained subjects; Young-Tr, young trained subjects; Old-UnTr, old untrained subjects; BMI, body mass index; VO_{2,peak}, peak oxygen consumption; W_{peak}, peak workload; HR_{max}, maximal heart rate; [La]_{max}, blood lactate concentration 3 min after exhaustion.

Table 2. Quadriceps neuromuscular function at Pre

	Young-UnTr	Young-Tr	Old-UnTr
Voluntary strength			
MVC (Nm)	270 ± 35	342 ± 53***	213 ± 67*
MVC/body weight (Nm·kg ⁻¹)	3.9 ± 0.6	5.0 ± 0.7***	2.6 ± 0.6***
Evoked responses			
Potentiated single twitch			
Tw _p (Nm)	75 ± 8	100 ± 15***	62 ± 14*
Tw/body weight (Nm·kg ⁻¹)	1.08 ± 0.21	1.47 ± 0.18***	0.75 ± 0.7***
Tw _p contraction time (ms)	72 ± 11	75 ± 25	76 ± 12
Tw _p MRFD (Nm·s ⁻¹)	794 ± 146	1049 ± 189***	540 ± 119*
Tw _p MRFR (Nm·s ⁻¹)	-305 ± 58	-361 ± 69	-195 ± 54**
M-wave amplitude (mV)	12.5 ± 2.4	12.4 ± 6.1	7.0 ± 3.5**
M-wave duration (ms)	10.1 ± 2.4	9.6 ± 3.4	12 ± 0.8
M-wave area (mV·ms)	0.14 ± 0.03	0.10 ± 0.04	0.08 ± 0.03**
Potentiated doublets			
Db ₁₀₀ (Nm)	113 ± 12	144 ± 19***	94 ± 20*
Db ₁₀₀ /body weight (Nm·kg ⁻¹)	1.64 ± 0.27	2.12 ± 0.23***	1.13 ± 0.13***
Db _{10:100}	0.96 ± 0.11	1.07 ± 0.06*	0.89 ± 0.08
Central parameters			
VA (%)	91.2 ± 3.4	94.2 ± 0.9*	91.7 ± 3.6

Mean values ± SD; Young-UnTr, young untrained subjects; Young-Tr, young trained subjects; Old-UnTr, old untrained subjects; MVC, maximum voluntary contraction; Db₁₀₀, peak potentiated 100 Hz doublet; Tw_p, peak potentiated single twitch; MRFD, maximal rate of force development; MRFR, maximal rate of force relaxation; Db_{10:100}, ratio of the peak potentiated doublets at 10 over 100 Hz; VA, voluntary activation level; *significantly different from Young-UnTr (P<0.05)

FIGURES

Figure 1.

Maximal voluntary strength (MVC, Panel A), potentiated peak 100 Hz doublets (Db_{100} , Panel B), potentiated peak twitch (Tw_p , Panel C) and ratio of potentiated 10 Hz over 100 Hz doublets ($Db_{10:100}$, Panel D) during the quadriceps fatigue test in young untrained (Young-UnTr), young trained (Young-Tr) and old untrained (Old-UnTr) subjects. Pre, initial measurement; 10-70, measurements after sets of 10 contractions corresponding to 10-70% of MVC; Exh, measurement immediately after exhaustion.* significantly different from Pre ($P<0.05$); # significant difference between groups ($P<0.05$).

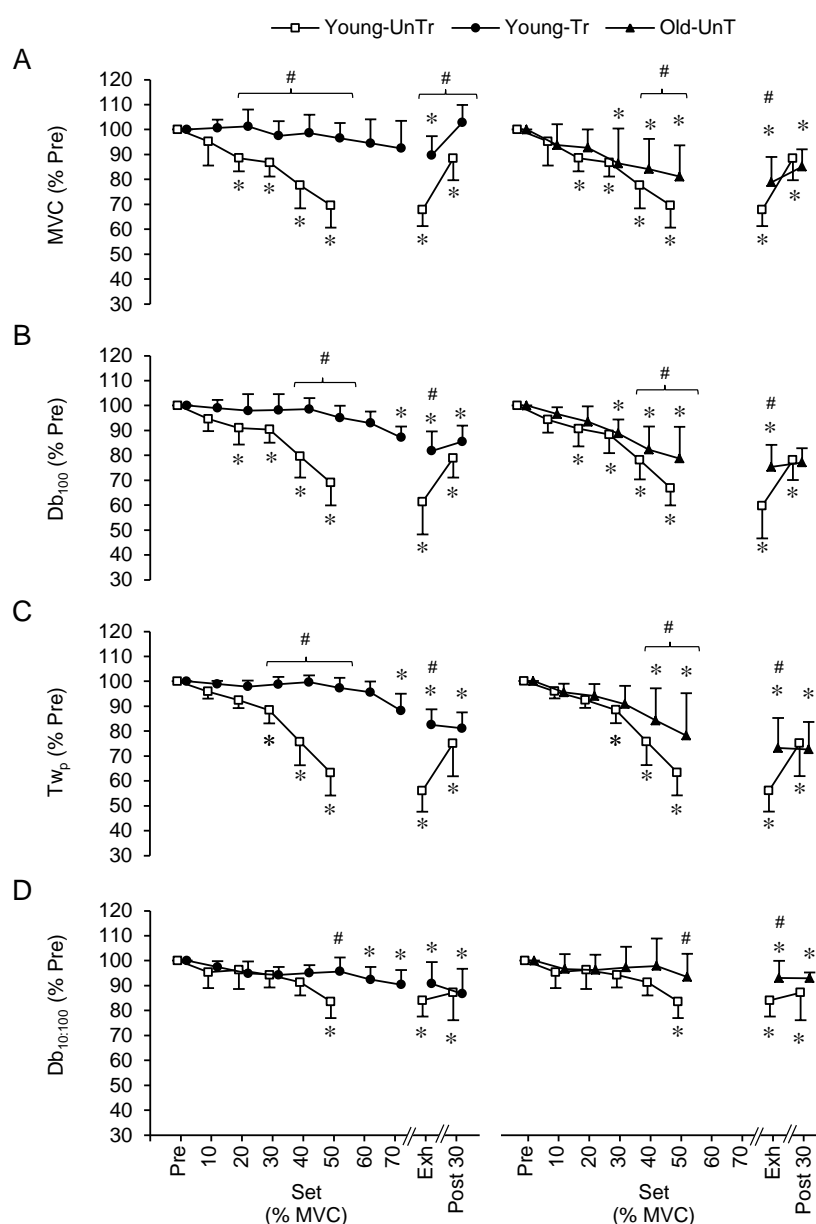


Figure 2.

Percentage increase of root mean square normalized to M-wave amplitude (RMS/M) during submaximal contractions sets in young untrained (Young-UnTr), young trained (Young-Tr) and old untrained (Old-UnTr) subjects. Last, last ended set; * significantly different from 10% MVC set ($P<0.05$); # significant difference between groups ($P<0.05$). See Fig. 1 for other abbreviations.

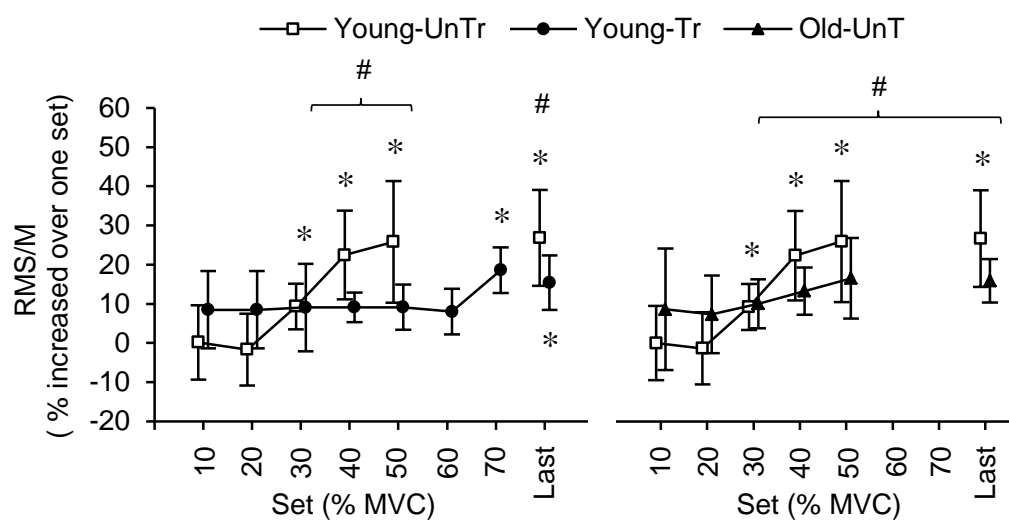
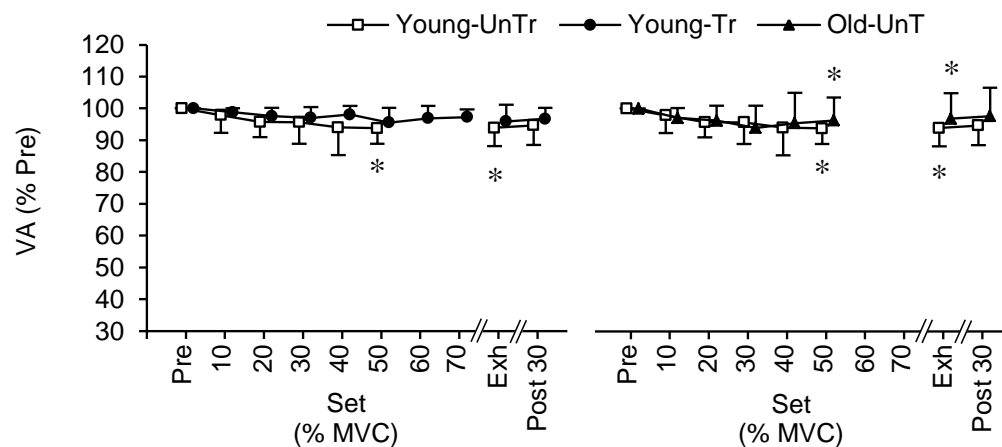


Figure 3.

Voluntary activation (VA) during the quadriceps fatigue test in young untrained (Young-UnTr), young trained (Young-Tr) and old untrained (Old-UnTr) subjects.* significantly different from 10% MVC set ($P < 0.05$); # significant difference between groups ($P < 0.05$). See Fig. 1 for other abbreviations.



REFERENCES

1. Ahtiainen JP, and Hakkinen K. Strength athletes are capable to produce greater muscle activation and neural fatigue during high-intensity resistance exercise than nonathletes. *J Strength Cond Res*, 2009;23(4):1129-34.
2. Allman BL, and Rice CL. Neuromuscular fatigue and aging: central and peripheral factors. *Muscle Nerve*, 2002;25(6):785-96.
3. Avin KG, and Law LA. Age-related differences in muscle fatigue vary by contraction type: a meta-analysis. *Phys Ther*, 2011;91(8):1153-65.
4. Bachasson D, Guinot M, Wuyam B, Favre-Juvin A, Millet GY, Levy P, and Verges S. Neuromuscular fatigue and exercise capacity in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012.
5. Bachasson D, Millet GY, Decorte N, Wuyam B, Levy P, and Verges S. Quadriceps function assessment using an incremental test and magnetic neurostimulation: a reliability study. *J Electromyogr Kinesiol*, 2012;(In Press).
6. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, Forman D, Franklin B, Guazzi M, Gulati M, Keteyian SJ, Lavie CJ, Macko R, Mancini D, Milani RV, American Heart Association Exercise CR, Prevention Committee of the Council on Clinical C, Council on E, Prevention, Council on Peripheral Vascular D, Interdisciplinary Council on Quality of C, and Outcomes R. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2010;122(2):191-225.
7. Baudry S, Klass M, Pasquet B, and Duchateau J. Age-related fatigability of the ankle dorsiflexor muscles during concentric and eccentric contractions. *Eur J Appl Physiol*, 2007;100(5):515-25.
8. Christie A, Snook EM, and Kent-Braun JA. Systematic review and meta-analysis of skeletal muscle fatigue in old age. *Med Sci Sports Exerc*, 2011;43(4):568-77.
9. Clark BC, Collier SR, Manini TM, and Ploutz-Snyder LL. Sex differences in muscle fatigability and activation patterns of the human quadriceps femoris. *Eur J Appl Physiol*, 2005;94(1-2):196-206.
10. Dalton BH, Harwood B, Davidson AW, and Rice CL. Recovery of motoneuron output is delayed in old men following high-intensity fatigue. *J Neurophysiol*, 2010;103(2):977-85.
11. de Haan A, Gerrits KH, and de Ruiter CJ. Counterpoint: the interpolated twitch does not provide a valid measure of the voluntary activation of muscle. *J Appl Physiol*, 2009;107(1):355-7; discussion 7-8.

12. Decorte N, Lafaix PA, Millet GY, Wuyam B, and Verges S. Central and peripheral fatigue kinetics during exhaustive constant-load cycling. *Scand J Med Sci Sports*, 2012;22(3):381-91.
13. Enoka RM, and Gandevia SC. Neural changes associated with training. *J Appl Physiol*, 2006;101(4):1009-10.
14. Fell J, and Williams D. The effect of aging on skeletal-muscle recovery from exercise: possible implications for aging athletes. *J Aging Phys Act*, 2008;16(1):97-115.
15. Fluck M. Functional, structural and molecular plasticity of mammalian skeletal muscle in response to exercise stimuli. *J Exp Biol*, 2006;209(Pt 12):2239-48.
16. Frontera WR, Reid KF, Phillips EM, Krivickas LS, Hughes VA, Roubenoff R, and Fielding RA. Muscle fiber size and function in elderly humans: a longitudinal study. *J Appl Physiol*, 2008;105(2):637-42.
17. Grabljevec K, Burger H, Kersevan K, Valencic V, and Marincek C. Strength and endurance of knee extensors in subjects after paralytic poliomyelitis. *Disabil Rehabil*, 2005;27(14):791-9.
18. Han TR, Shin HI, and Kim IS. Magnetic stimulation of the quadriceps femoris muscle: comparison of pain with electrical stimulation. *Am J Phys Med Rehabil*, 2006;85(7):593-9.
19. Hartman MJ, Ryan ED, Cramer JT, and Bemben MG. The effects of fatigue of the plantar flexors on peak torque and voluntary activation in untrained and resistance-trained men. *J Strength Cond Res*, 2011;25(2):527-32.
20. Hunter SK. Sex differences and mechanisms of task-specific muscle fatigue. *Exerc Sport Sci Rev*, 2009;37(3):113-22.
21. Hunter SK, Todd G, Butler JE, Gandevia SC, and Taylor JL. Recovery from supraspinal fatigue is slowed in old adults after fatiguing maximal isometric contractions. *J Appl Physiol*, 2008;105(4):1199-209.
22. Kent-Braun JA. Skeletal muscle fatigue in old age: whose advantage? *Exerc Sport Sci Rev*, 2009;37(1):3-9.
23. Kent-Braun JA, and Ng AV. Skeletal muscle oxidative capacity in young and older women and men. *J Appl Physiol*, 2000;89(3):1072-8.
24. Kent-Braun JA, Ng AV, Doyle JW, and Towse TF. Human skeletal muscle responses vary with age and gender during fatigue due to incremental isometric exercise. *J Appl Physiol*, 2002;93(5):1813-23.

-
25. Klitgaard H, Ausoni S, and Damiani E. Sarcoplasmic reticulum of human skeletal muscle: age-related changes and effect of training. *Acta Physiol Scand*, 1989;137(1):23-31.
 26. Kufel TJ, Pineda LA, and Mador MJ. Comparison of potentiated and unpotentiated twitches as an index of muscle fatigue. *Muscle Nerve*, 2002;25(3):438-44.
 27. Lattier G, Millet GY, Maffiuletti NA, Babault N, and Lepers R. Neuromuscular differences between endurance-trained, power-trained, and sedentary subjects. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 2003;17(3):514-21.
 28. Luff AR. Age-associated changes in the innervation of muscle fibers and changes in the mechanical properties of motor units. *Ann N Y Acad Sci*, 1998;854:92-101.
 29. Mademli L, and Arampatzis A. Effect of voluntary activation on age-related muscle fatigue resistance. *J Biomech*, 2008;41(6):1229-35.
 30. Millet GY, Martin V, Martin A, and Verges S. Electrical stimulation for testing neuromuscular function: from sport to pathology. *Eur J Appl Physiol*, 2011;111(10):2489-500.
 31. Opasich C, Ambrosino N, Felicetti G, Aquilani R, Pasini E, Bergitto D, Mazza A, Cobelli F, and Tavazzi L. Heart failure-related myopathy. Clinical and pathophysiological insights. *Eur Heart J*, 1999;20(16):1191-200.
 32. Place N, Maffiuletti NA, Martin A, and Lepers R. Assessment of the reliability of central and peripheral fatigue after sustained maximal voluntary contraction of the quadriceps muscle. *Muscle Nerve*, 2007;35(4):486-95.
 33. Polkey MI, Kyroussis D, Hammegard CH, Mills GH, Green M, and Moxham J. Quadriceps strength and fatigue assessed by magnetic stimulation of the femoral nerve in man. *Muscle Nerve*, 1996;19(5):549-55.
 34. Proctor DN, Balagopal P, and Nair KS. Age-related sarcopenia in humans is associated with reduced synthetic rates of specific muscle proteins. *J Nutr*, 1998;128(2 Suppl):351S-5S.
 35. Proctor DN, Sinning WE, Walro JM, Sieck GC, and Lemon PW. Oxidative capacity of human muscle fiber types: effects of age and training status. *J Appl Physiol*, 1995;78(6):2033-8.
 36. Remaud A, Cornu C, and Guevel A. Neuromuscular adaptations to 8-week strength training: isotonic versus isokinetic mode. *Eur J Appl Physiol*, 2010;108(1):59-69.
 37. Roos MR, Rice CL, Connelly DM, and Vandervoort AA. Quadriceps muscle strength, contractile properties, and motor unit firing rates in young and old men. *Muscle Nerve*, 1999;22(8):1094-103.
-

-
38. Saey D, Debigare R, LeBlanc P, Mador MJ, Cote CH, Jobin J, and Maltais F. Contractile leg fatigue after cycle exercise: a factor limiting exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003;168(4):425-30.
 39. Shima N, McNeil CJ, and Rice CL. Mechanomyographic and electromyographic responses to stimulated and voluntary contractions in the dorsiflexors of young and old men. *Muscle Nerve*, 2007;35(3):371-8.
 40. Skelton DA, Greig CA, Davies JM, and Young A. Strength, power and related functional ability of healthy people aged 65-89 years. *Age Ageing*, 1994;23(5):371-7.
 41. Stackhouse SK, Stevens JE, Lee SC, Pearce KM, Snyder-Mackler L, and Binder-Macleod SA. Maximum voluntary activation in nonfatigued and fatigued muscle of young and elderly individuals. *Phys Ther*, 2001;81(5):1102-9.
 42. Strojnik V, and Komi PV. Neuromuscular fatigue after maximal stretch-shortening cycle exercise. *J Appl Physiol*, 1998;84(1):344-50.
 43. Szecsi J, Gotz S, Pollmann W, and Straube A. Force-pain relationship in functional magnetic and electrical stimulation of subjects with paresis and preserved sensation. *Clin Neurophysiol*, 2010;121(9):1589-97.
 44. Vandervoort AA, and McComas AJ. Contractile changes in opposing muscles of the human ankle joint with aging. *J Appl Physiol*, 1986;61(1):361-7.
 45. Verges S, Maffiuletti NA, Kerherve H, Decorte N, Wuyam B, and Millet GY. Comparison of electrical and magnetic stimulations to assess quadriceps muscle function. *J Appl Physiol*, 2009;106(2):701-10.
 46. Westerblad H, Allen DG, and Lannergren J. Muscle fatigue: lactic acid or inorganic phosphate the major cause? *News Physiol Sci*, 2002;17:17-21.
 47. Yoon T, De-Lap BS, Griffith EE, and Hunter SK. Age-related muscle fatigue after a low-force fatiguing contraction is explained by central fatigue. *Muscle Nerve*, 2008;37(4):457-66.
 48. Yoon T, Schlinder-Delap B, and Hunter SK. Fatigability and recovery of arm muscles with advanced age for dynamic and isometric contractions. *Exp Gerontol*, 2012.
 49. Yoon T, Schlinder-Delap B, Keller ML, and Hunter SK. Supraspinal fatigue impedes recovery from a low-intensity sustained contraction in old adults. *J Appl Physiol*, 2012;112(5):849-58.
-

3.3 Etude III : Evaluation de la fonction neuromusculaire chez le patient neuromusculaire

Au cours des études I et II nous avons montré que le QIF test permet d'obtenir une évaluation neuromusculaire rapide, reproductible et sensible à des différences interindividuelles telles que le sexe, l'âge et le statut d'entraînement. Dans la revue de la littérature, nous avons fait état d'un manque d'outils standardisés pour évaluer des patients porteurs de maladies neuromusculaires. L'objectif de ce travail était évaluer la faisabilité et la reproductibilité du QIF test chez des patients porteurs d'atteintes principalement myogènes (dystrophie facio-scapulo-humérale, FSH) ou neurogènes (maladie de Charcot-Marie-Tooth, CMT). Nous avons également comparé les évaluations de ces deux groupes de patients à deux groupes de sujets sains. Enfin, nous avons recherché les liens existant entre la fonction neuromusculaire du quadriceps, les plaintes rapportées, la qualité de vie et les capacités fonctionnelles.

Dix-neuf patients FSH, huit patients CMT et vingt-trois sujets sains sédentaires pairés pour l'âge, le poids et la taille ont réalisé une EFX, un TM6 et un QIF test à l'occasion de deux visites séparées. Les patients ont de nouveau réalisé un QIF test lors d'une troisième visite et ont également répondu à des questionnaires sur la fatigue et la qualité de vie.

D'une manière générale, les évaluations de la force, de l'endurance et de la fatigue faisant intervenir des contractions volontaires maximales et sous-maximales sont applicables et reproductibles dans les deux groupes de patients. Les procédures de neurostimulation permettant l'évaluation de la contractilité musculaire ($CV_{TE} < 10\%$ and $ICC > 0.8$ pour les réponses évoquées sur muscle relâché) et l'activation volontaire ($CV_{TE} < 8\%$) sont applicables et reproductibles dans ~70% des patients FSH. Dans 30% des cas, nous n'avons pas pu obtenir une stimulation supramaximale. Chez les patients CMT, une stimulation supramaximale n'a pu être obtenue. Les cinétiques de la fatigue centrale et périphérique induites par le QIF test étaient similaires chez les patients et les contrôles. La faiblesse musculaire initiale semble être associée à une moindre tolérance à l'effort et qualité de vie mais pas la fatigue musculaire. Les patients FSH présentaient des niveaux d'activation volontaire supérieurs au contrôle. Ceci pourrait être expliqué par le fait que les patients les plus faibles sont très probablement ceux qui recrutent une fraction très

importante de leur FMV dans les activités de la vie quotidienne, ce qui pourrait induire un phénomène d'adaptions des capacités d'activation volontaire.

La stimulation apparaît donc utilisable chez des patients porteurs d'atteintes myogènes. La technique présente cependant des limitations en raison d'une intensité de stimulation insuffisante, particulièrement chez les patients présentant des altérations de la conduction nerveuse.

Ce travail a fait l'objet d'un article soumis pour publication dans le journal *Clinical Neurophysiology* intitulé « Quadriceps strength and fatigue assessed by femoral nerve magnetic stimulation in myogenic and neurogenic disorders » (En revision).

QUADRICEPS STRENGTH AND FATIGUE ASSESSED BY FEMORAL NERVE MAGNETIC STIMULATION IN MYOGENIC AND NEUROGENIC DISORDERS

BACHASSON D. ^{a,b}, TEMESI J. ^d, BANKOLE C. ^{d,f}, LAGRANGE E. ^{c,e}, BOUTTE C. ^{c,e}, MILLET GY. ^{b,d}, VERGES S. ^{a,b}, LEVY P. ^{a,b,c}, FEASSON L. ^{d,e,f}, WUYAM B. ^{a,b,c}

^a Université Joseph Fourier, Laboratoire HP2, F-38000, Grenoble, France.

^b INSERM, U1042, F-38000, Grenoble, France.

^c CHU de Grenoble, Pole Locomotion, Rééducation & Physiologie, Clinique Physiologie, Sommeil et Exercice, F-38000, Grenoble, France.

^d Université de Lyon, Laboratoire de Physiologie de l'Exercice, F-42023, Saint-Etienne, France

^e Centres Référent Maladies Neuro Musculaires Rares Rhône Alpes

^f CHU de St Etienne, Unité de Myologie, F-42055, St Etienne, France.

✉ Corresponding author:

Dr VERGES Samuel

Laboratoire HP2 (INSERM U 1042), UF Recherche sur l'Exercice, Hôpital Sud

Avenue Kimberley

38 434 Echirolles, France

Tel: +33 4 76 76 68 60; Fax: +33 4 76 76 89 21

Email: sverges@chu-grenoble.fr

ABSTRACT

Objective: To study the feasibility and the reliability of a new test involving femoral nerve magnetic stimulation (FNMS) to assess quadriceps function (i.e. strength, endurance and fatigue) in patients with fascioscapulohumeral dystrophy (FSHD) and Charcot-Marie-Tooth type 1A disease (CMT). To compare patients with healthy controls.

Methods: Controls performed the test once and controls twice on two separate visits. It consisted of incremental sets of 10 contractions starting at 10% of maximal voluntary contraction until exhaustion.

Results: Supramaximal FNMS could not be achieved in ~30% of FSHD patients and in none CMT patients. FNMS appeared to be reliable to assess both central (typical error expressed as a coefficient of variation (CVTE)<8% for voluntary activation) and peripheral (CVTE<10% and intraclass coefficient correlation (ICC)>0.85 for evoked responses) function in remaining FSHD patients before and during the test. Volitional strength and endurance assessments were reliable (CVTE<6% and ICC>0.87). Patients exhibit similar neuromuscular fatigability and endurance compared to controls.

Conclusion: Our test appeared to be a valuable tool for interventional studies. However FNMS exhibits limitations due to insufficient stimulation intensity. Central and peripheral quadriceps fatigability is not enhanced in patients during this test.

Significance: Further development of magnetic stimulation device is needed to extend its applicability.

Keywords: Fascioscapulohumeral dystrophy; Charcot-Marie-Tooth; hereditary motor and sensory neuropathy; femoral magnetic nerve stimulation; muscle strength; muscle fatigue; muscle endurance; neuromuscular diseases; experienced fatigue.

HIGHLIGHTS

- Our procedure can provide reliable assessment of quadriceps strength, endurance and fatigue in patients with neuromuscular disease in a single session.
- FNMS exhibits limitations due to insufficient stimulation intensity, especially in patients with neurogenic conditions
- Patients with fascioscapulohumeral dystrophy and Charcot-Marie-Tooth disease exhibit similar neuromuscular central and peripheral fatigability compared to healthy controls during standardized isolated quadriceps contractions.

INTRODUCTION

In patients with neuromuscular disorders, muscle weakness leads to severe impairment of functional capacities with negative influence on physical activity and participation. Experienced fatigue (*i.e.* tiredness, lack of energy and feeling of exhaustion not necessarily induced by exercise) is a common symptom in neuromuscular diseases ([Chaudhuri and Behan, 2004](#); [Angelini and Tasca, 2012](#)). In addition to muscle weakness, enhanced subjective muscle fatigability is also reported by patients ([Feasson et al., 2006](#)). Availability of reliable and well-tolerated non-invasive evaluation of neuromuscular function (*i.e.* strength, endurance and fatigue) in patients with neuromuscular disorders is critical to provide relevant outcomes for observational and interventional studies.

Muscle strength output embraces mechanisms within all levels of the motor pathway from the brain to skeletal muscle and are classically classified as central (neural) or peripheral (muscular). Similarly, neuromuscular fatigue (*i.e.* exercise-induced reduction in voluntary strength ([Bigland-Ritchie et al., 1978](#))) involves peripheral (*i.e.* exercise-induced reduction in muscle contractility) and central mechanisms (*i.e.* exercise-induced reduction in muscle activation during voluntary contractions caused by a decreased in motoneurons output at the spinal or/and supraspinal level ([Gandevia, 2001](#))). Procedures to assess maximal voluntary strength are well documented in both healthy subjects ([Hogrel et al., 2007](#)) and patients ([Horemans et al., 2004](#)) but exhibit numerous limitations (*e.g.* effects of patient cooperation/motivation, fear of pain or muscle damage, joint dysfunction and lack of distinction between central and peripheral factors). To overcome these limitations, artificially mechanical and electrophysiological responses evoked *via* muscle or peripheral nerve stimulation can be used to assess peripheral strength and the degree of muscle activation before and throughout a fatiguing task (see Millet et al. ([2012b](#)) for review). However, the lack of standardized procedures concerning stimulations patterns and fatiguing muscle loading often makes results difficult to interpret. For instance, Schillings et al. ([2007](#)) used direct electrical muscle stimulation to assess biceps brachii muscle function in patients with myogenic or neurogenic disorders. The authors reported impaired voluntary activation at rest and smaller peripheral fatigue in patients (*i.e.* smaller reduction in evoked muscular responses compared to healthy controls) following a 2-min sustained maximal isometric voluntary contraction (MVC). In this work, interactions between impaired initial activation level leading to a lower exercise intensity in patients during the

2-min MVC might explained lower peripheral fatigue in patients compared to controls. In addition, the use of uncomfortable 100Hz electrical stimulation train is potentially responsible for submaximal activation in patients and the use of submaximal unpotentiated (rather than supramaximal potentiated) evoked responses also raised methodological concerns while assessing peripheral fatigue ([Kufel et al., 2002](#); [Millet et al., 2012b](#)).

We recently developed a new clinical to assess quadriceps function (Quadriceps Intermittent Fatigue test: QIF) involving intermittent isometric contractions and repetitive neuromuscular assessment *via* femoral nerve magnetic stimulation (FNMS, *i.e.* providing similar results compared to electrical stimulation as recently showed by our team ([Verges et al., 2009](#)) and appearing to be better tolerated in patients ([Szecsi et al., 2010](#))). The design of the QIF test has the advantage to i) provide a kinetic of central and peripheral fatigue rather than a final measurement at exhaustion only, ii) limit the influence of psychological-motivational confounding factors using progressive loading and multiple assessments, iii) limit the discomfort induced by stimulations using single and doublets stimuli rather than stimulation trains. We showed that the QIF test was reliable in healthy subjects ([Bachasson et al., 2012a](#)) and that it can be successfully used in patients with fibromyalgia syndrome ([Bachasson et al., 2012b](#)). To our knowledge, the reliability of a comprehensive procedure to assess quadriceps strength, endurance and fatigue with the support of FNMS in patients with neuromuscular diseases is yet to be addressed.

Accordingly, we evaluated the feasibility and the reliability of the QIF test in patients with neuromuscular disorders. We studied patients with fascioscapulohumeral dystrophy (FSHD) and patients with Charcot-Marie-Tooth disease (CMT), two of the most frequent genetically inherited muscular dystrophy and polyneuropathy in adults, respectively. We hypothesized that i) FNMS and the QIF test are safe and reliable in patients with neuromuscular disorders, ii) patients with neuromuscular disorders have larger peripheral and central fatigue during the QIF test compared to a group of healthy controls. To clarify the functional consequences of muscle dysfunction in patients, we also assessed the relationship between quadriceps function, exercise capacity, functional capacities and experienced fatigue assessed by questionnaires.

METHODS

Subjects

Nineteen FSHD patients (type IA) and eight CMT (type IA) patients with confirmed genetic diagnosis and twenty-three healthy controls volunteered to participate in this study. FSHD and CMT patients groups were compared with two groups of healthy controls (n=19 and n=8) matched for age, gender and BMI. Main subjects characteristics are presented in Table 1. All patients were able to walk and had neither contra-indication for maximal exercise testing nor severe knee condition. All subjects gave their written informed consent to participate in this study. The study was conducted according to the Declaration of Helsinki with approval from the local Committee on Human Research (*Comité de protection des personnes Sud-EST V*).

Study design

During the first visit, patients and controls had a clinical examination and answered questionnaires. During the second visit, subjects performed a 6-min walk test and, after one hour of rest, they performed a maximal incremental exercise test on a cycle ergometer. During the third visit, subjects performed a QIF test. Twelve FSHD patients and all CMT patients had a fourth visit to repeat the QIF test in order to assess between-day reliability.

Anthropometric measurements

Body fat percentage was assessed from four skinfolds ([Durnin and Womersley, 1974](#)). We estimated quadriceps volume based on a truncated cone calculation using three thigh circumferences and thigh skinfold ([Jones and Pearson, 1969](#)).

Questionnaires

Quality of life was evaluated with the Medical Outcomes Study Short-Form (SF-36) ([Aaronson et al., 1992](#)). Experienced fatigue was evaluated with the fatigue severity scale ([Krupp et al., 1989](#)).

Maximal cycling test

Subjects performed a standard maximal incremental exercise test on a computer-controlled electrically braked cycle ergometer (Ergometrics 800, Ergoline, Bitz, Germany) with breath-by-breath gas analysis and electrocardiogram (Medisoft, Dinant, Belgium) ([Balady et al., 2010](#)) for the determination of peak workload and peak oxygen consumption ($\text{VO}_{2,\text{peak}}$). A fingertip blood sample was obtained 3 min after exhaustion and analyzed for lactate concentration (NOVA+, Nova Biomedical Corporation, Waltham MA, USA).

Quadriceps neuromuscular assessment

Experimental setup. Measurements were conducted on the right limb in controls and on the strongest limb in patients. Subjects lay supine on a customized chair. The knee was flexed at 90° and the hip angle was 130° to facilitate coil placement in the femoral triangle for FNMS. Voluntary strength and evoked responses to FNMS were measured with a strain gauge (SBB 200kg Tempo Technologies, Taipei, Taiwan) connected to an inextensible ankle strap. Compensatory movement of the upper body was limited by two belts across the thorax and abdomen. Subjects were instructed to keep their hands on their abdomen at all times. Visual feedback of both the force produced and the target force levels (see below) was provided to the subjects. Quadriceps surface EMG signal was recorded from the *vastus lateralis* (as a surrogate for the whole quadriceps ([Place et al., 2007](#))) as described in details previously ([Verges et al., 2009](#)). EMG signals were amplified (BioAmp, ADInstruments, Sydney, Australia) with a 5 to 500Hz filter. EMG and force signals were digitized (Powerlab, ADInstruments) at a sampling frequency of 2,000Hz and recorded (Labchart; ADInstruments).

Femoral Nerve Magnetic Stimulation (FNMS). FNMS was performed with a 45-mm figure-eight coil powered by two Magstim 200 stimulators (peak magnetic field 2.5 T, stimulation duration 0.1 ms; Magstim, Whitland, United Kingdom) linked by Bistim Module (Magstim), as previously described ([Verges et al., 2009](#)). Single (twitch) and paired stimuli (10Hz and 100Hz doublets) were delivered at maximal stimulator output. The coil was positioned high in the femoral triangle in regard to the femoral nerve. The optimal position to evoke maximal unpotentiated quadriceps peak strength (Tw_0) and maximal *vastus lateralis* M-wave amplitude was determined and marked on the skin. After

20 min of rest, stimulus supramaximality was assessed at stimulator power outputs of 100, 95, 90, 85 and 80% (see Fig. 1). FNMS was considered as supramaximal when T_{w_u} at 80% of maximal power output was below 90% of T_{w_u} at 100% of maximal power output. This supramaximality threshold corresponding to the twice of T_{w_u} variability, allowing supramaximal stimulation necessary to avoid the confounding effect of nerve hyperpolarization induced by muscle fatigue ([Millet et al., 2012a](#)).

QIF test. Before starting the initial neuromuscular assessment, subjects performed ten 5-s submaximal isometric quadriceps contractions in order to warm up the quadriceps muscle and to familiarize themselves with both visual feedback and soundtrack instructions (see below). Then subjects performed three MVCs with 1 min of rest between each MVC. Following these MVC, subjects performed four submaximal contractions at 20, 40, 60 and 80% of MVC, each with a 100Hz doublet delivered during contraction in order to evaluate the strength-activation relationship (See Fig. 2). Then the baseline neuromuscular assessment was performed. It consisted of a 5-s MVC superimposed with 100Hz doublet followed 2 s later (*i.e.* in relaxed muscle) by two potentiated doublets at 100Hz (Db_{100}) and 10Hz (Db_{10}) delivered 4 s apart. Fifteen seconds later the subject performed a second MVC followed after 2 s by one potentiated single twitch (T_{w_p}). During all MVCs, subjects were vigorously encouraged by the experimenter. Potentiated ([Kufel et al., 2002](#)) evoked high- and low-frequency paired stimuli allow assessments of both high- and low-frequency peripheral fatigue ([Verges et al., 2009](#)) and high-frequency superimposed stimuli provide optimal resolution for central activation assessment ([Place et al., 2007](#)).

After baseline assessment, sets of 10 intermittent (5-s on / 5-s off) isometric contractions at submaximal target forces were performed, starting at 10% MVC for the first set and increasing by 10% MVC each set until task failure. Subjects had visual feedback of the target force level and listened to a soundtrack indicating the contraction-relaxation rhythm. The range used for the target force level was defined as $\pm 2.5\%$ of MVC. Task failure was defined as two consecutive contractions below the target force level for more than 2.5 s. Five seconds after the end of each 10-contraction set and at exhaustion (Exh), neuromuscular assessments were performed similarly to baseline assessments. In FSHD patients, serum creatine kinase was measured before and 24 hours after the test.

Data Analysis

The following parameters were calculated from the mechanical responses to FNMS: peak force for T_{w_u} , T_{w_p} , Db_{100} , superimposed Db_{100} , Db_{10} and the ratio $Db_{10}:Db_{100}$ ($Db_{10:100}$ as an index of low frequency peripheral fatigue). Peak-to-peak M-wave amplitude, area and latency (from FNMS to first M-wave peak) were calculated from T_{w_p} to assess possible alterations of action potential propagation ([Dimitrova and Dimitrov, 2003](#)). Maximal rates of force development (MRFD) and relaxation (MRFR) and the mechanical latency between FNMS and the beginning of the quadriceps mechanical response were calculated from T_{w_p} to provide insights for twitch morphology. Maximal voluntary activation (VA) during MVC was calculated as follows:

$$VA = [1 - (\text{Superimposed } Db_{100} / Db_{100})] \times 100$$

A correction was applied to the original equation when the superimposed stimulation was administrated before or after the maximal MVC force ([Strojnik and Komi, 1998](#)). The same equation was used in order to assess voluntary activation at submaximal force level (Fig. 2). The root mean squared calculated from vastus lateralis EMG signal normalized to M-wave amplitude during MVC ($MVC_{RMS/M}$) was also calculated as another index of central activation ([Millet et al., 2012b](#)). The following parameters were calculated from submaximal contractions: total number of contractions (*i.e.* endurance index) and force-time integral.

Statistical analysis

All variables are reported as mean \pm standard deviation. Normal distribution and homogeneity of variance analysis were confirmed using the Kolmogorov-Smirnov and Skewness test, respectively. Unpaired t-tests were conducted to compare patients and controls for the following variables: subjects characteristics, questionnaires scores and neuromuscular function at Pre. To compare changes in variables during the QIF test and differences between groups, we used two-way repeated measures ANOVAs (time \times group) and t-tests with Bonferroni correction for *post-hoc* analysis. Pearson's correlations were used to determine relationship between variables. To assess reliability of neuromuscular measurements, we calculated change in the mean values of both sessions with 95% confidence interval and used paired t-test for detection of systematic bias ([Atkinson and](#)

[Nevill, 1998](#)). Due to our sample size, we used typical error expressed as a coefficient of variation (CV_{TE}) to study absolute reliability ([Hopkins, 2000](#)). Relative reliability was assessed by intraclass correlation coefficient (ICC) with 95% confidence intervals of variation ([Hopkins, 2002](#)). ICCs were not calculated for VA due to the ceiling effect associated with these measurements ([Clark et al., 2007](#); [Place et al., 2007](#)). The alpha level was set at 0.05 for all tests. All other statistical analyses were performed with a statistical software package (NCSS, Kaysville, Utah USA).

RESULTS

Functional capacities and questionnaires

Data from maximal incremental cycling test are shown in Table 1. During the maximal incremental cycling test, FSHD and CMT patients had lower maximal workload and $VO_{2,peak}$ than controls. Maximal heart rate as a percentage of maximal theoretical value and blood lactate concentration were significantly lower in FSHD patients only compared to controls. 6-min walking distance was also reduced in patients. Scores of FSS and SF-36 questionnaires are shown in Table 2. Eleven FSHD patients and five CMT patients reported significant experienced fatigue (*i.e.* >36 , ([Amato et al., 2001](#))).

FNMS supramaximality

FNMS supramaximality data for FSHD patients and all controls are shown in Figure 1. FNMS was well-tolerated and no adverse effects were reported. In two FSHD patients, we were unable to obtain M-wave or mechanical responses. FNMS supramaximality was not confirmed in four other FSHD patients where Tw_u amplitude differed by more than 10% (*i.e.* twice the Tw_u coefficient of variation ([Bachasson et al., 2012a](#))) between 100 and 80% maximal stimulator power output. These six patients were excluded from further analysis involving FNMS responses. In all other FSHD patients and controls, supramaximal stimulation was achieved and therefore, FNMS data were analyzed in thirteen patients compared to thirteen patient-control pairs. In CMT patients, no reproducible or supramaximal M-wave and mechanical responses could be obtained. Consequently, FNMS

data of CMT patients during the quadriceps test were not analyzed and only mechanical and EMG data during voluntary maneuvers were compared between the eight CMT patients and eight patient-control pairs.

Quadriceps assessments at baseline

Quadriceps neuromuscular characteristics at baseline in FSHD patients and controls are shown in Table 3. Volitional and evoked strength, both as absolute values and normalized to estimated quadriceps volume, were significantly lower in FSHD patients compared to controls. Higher Tw_p MRFD and MRFR were observed in controls compared to FSHD patients but these differences disappeared when normalized to the Tw_p amplitude (normalized MRFD, $P=0.56$; normalized MRFR, $P=0.22$). FSHD patients showed significantly lower $Db_{10:100}$ than controls. M-wave amplitude and area were similar in patients compared to controls. No differences in M-wave and mechanical latencies were found between FSHD patients and controls. Concerning central parameters, FSHD patients had significantly higher VA and similar $MVC_{RMS/M}$ compared to controls. The strength-activation relationship also indicated a tendency for greater VA at 20, 40, 60 and 80 % of MVC in FSHD patients compared to controls ($P=0.06$; Fig. 2.). In FSHD patients, significant correlations were found between MVC (in Nm) and VA ($r=-0.41$; $P<0.05$). Also, MVC per kg of body weight was correlated with 6-min walking distance ($r=0.77$; $P<0.001$), $VO_{2,peak}$ per kg of body weight ($r=0.74$; $P<0.001$), maximal workload during the cycling test ($r=0.82$; $P<0.001$), FSS score ($r=-0.65$; $P<0.05$) and the physical functioning SF-36 subscore ($r=0.58$; $P<0.01$).

In CMT patients, volitional and evoked strength, both as absolute values and normalized to estimated quadriceps volume, were significantly lower compared to controls (see Table 5). MVC per kg of body weight correlated with $VO_{2,peak}$ per kg of body weight ($r=0.71$; $P<0.05$).

Quadriceps endurance and fatigue

During the QIF test, the total number of submaximal contractions tended to be smaller in patients compared to controls (FSHD 55 ± 8 versus 60 ± 9 , respectively, $P=0.06$; CMT 53 ± 6 versus 58 ± 9 , $P=0.13$). Compared to controls, the ratio of the last submaximal contraction

and the first following MVC at Exh was significantly lower in FSHD patients (0.89 ± 0.06 versus 0.96 ± 0.11 ; $P < 0.05$) and was similar in CMT patients (0.88 ± 0.11 versus 0.90 ± 0.07 ; $P = 0.64$)

Changes in MVC in FSHD patients and controls are shown in Figure 3. Changes in Tw_p , Db_{100} , $Db_{10:100}$ and VA are shown in Figure 4. No significant differences were found between groups for these variables (all $P > 0.05$). No significant changes over time or between groups were found for M-wave amplitude, area, latency and for mechanical latency (all $P > 0.05$, data not shown). Change in MVC during the quadriceps fatigue test in CMT patients and controls are shown in Figure 3. No significant difference between groups was observed ($P = 0.18$).

Reliability of quadriceps neuromuscular assessments in patients

Endurance and muscular work. Mean number of submaximal contractions was similar in test and re-test sessions for FSHD (54 ± 5 versus 56 ± 6 ; $P = 0.17$) and CMT patients (53 ± 5 versus 52 ± 5 in CMT patients; $P = 0.60$). CV_{TE} was 4.4% and ICC 0.95 (95% CI: 0.56-0.95) in FSHD patients. In CMT patients, CV_{TE} was 4.5% and ICC 0.87 (95% CI: 0.60-0.97). Total force-time product was similar between sessions in FSHD patients (10178 ± 4752 versus 10595 ± 4660 Nm·s; $P = 0.14$) and in CMT patients (8356 ± 2430 versus 8176 ± 2010 Nm·s; $P = 0.60$).

Neuromuscular assessments. Among the twelve FSHD patients that performed a test-retest, 2 had unsatisfactory FNMS supramaximality and were excluded from analysis involving evoked muscle responses. The reliability of volitional and evoked quadriceps strength at baseline and set 50% are shown in Table 4. No significant differences were observed between test and re-test sessions for any parameters. Serum creatine kinase in FSHD patients did not significantly increase 24 hours after the quadriceps test (284 ± 136 versus 326 ± 140 IU·l⁻¹; $P = 0.48$). The reliability of volitional strength at baseline and set 50% in CMT patients are shown in Table 6. No significant differences were observed between test and re-test.

DISCUSSION

Our results showed that our test involving incremental isometric intermittent loading and FNMS appeared to be safe, feasible and reliable to assess quadriceps strength, fatigue and endurance in patients with FSHD. Supramaximal FNMS was however not achievable in ~30% of FSHD patients. Valid quadriceps mechanical responses evoked by FNMS could not be obtained in CMT patients but fatigue and endurance assessments using volitional manoeuvres appeared to be reliable. Contrary to our hypothesis, we report similar peripheral and central fatigability in patients compared to controls. Quadriceps weakness but not fatigability correlated with functional capacities in both groups of patients and correlated with perceived fatigue.

Feasibility and reliability of the QIF test and FNMS in patients

FNMS supramaximality. Supramaximal stimulation was obtained in 68% of FSHD patients and 100% of controls. In two male FSHD patients, we were unable to obtain a distinguishable M-wave or evoked response. One of these patients had the second highest percentage body fat amongst patients (34%) and the other had 24% body fat. Among the four patients (one women and three men) with unsatisfactory supramaximality (see Fig. 1), mean body fat percentage was $31 \pm 2\%$. As a result, increased distance between the FNMS coil and the femoral nerve caused by fat interposition leads to a reduced stimulation intensity as previously reported by our team ([Tomazin et al., 2011](#)) and may explain, in part, the inability to reach supramaximal FNMS in these patients. We were unable to obtain supramaximal stimulation in any patient, even those with low body fat percentage. One potential explanation is that the stimulation intensity required to effectively stimulate the nerve of CMT patients has been previously shown to be much greater than that the intensity required in healthy nerves ([Meulstee et al., 1997](#); [Nodera et al., 2004](#)) but further researches are needed to clarify the mechanisms involved. In addition, utilization of femoral electrical stimulation might also be studied as an alternative pending enhancement of magnetic stimulation devices ([Verges et al., 2009](#)).

Feasibility and reliability. Our fatiguing protocol ([Bachasson et al., 2012b](#)) appeared to be safe since serum creatine kinase concentrations before and 24 hours after the test did not change significantly in FSHD patients and since evoked and volitional strengths were

similar between test and re-test sessions. FNMS was well-tolerated in patients as previously reported in other pathological conditions (e.g. in COPD ([Polkey et al., 1996a](#)), chronic heart failure ([Hopkinson et al., 2012](#)), fibromyalgia syndrome ([Bachasson et al., 2012b](#))). Reliability of MVC and evoked muscular responses at baseline were satisfactory ($CV_{TE} < 7\%$ and $ICC > 0.82$). MVC and Tw_p reliability was similar to the between-day reliability previously observed in COPD patients ([Saey et al., 2003](#)). Percentage reductions in MVC and evoked muscular responses during the QIF test appeared to be very similar between the test and re-test sessions. At set 50%, CV_{TE} were $< 10\%$ and ICC were > 0.85 for both MVC and evoked muscular responses. For VA, CV_{TE} was $< 5\%$ at baseline and at set 50% but relative reliability was lower as shown by large limits of agreement at baseline, influenced by one outlier that showed a large VA reduction in the second session (-21%). These results are in accordance with previous results showing relatively large VA variability in healthy subjects ([Morton et al., 2005](#); [Place et al., 2007](#)) and in patients with neuromuscular disorders ([Horemans et al., 2004](#)). $MVC_{RMS/M}$ was less reliable than VA as previously observed ([Place et al., 2007](#)). Muscle endurance assessed with the total number of submaximal contraction was reliable ($CV_{TE} < 5\%$ and $ICC > 0.95$). Together, these results indicate that the reliability of neuromuscular assessments in FSHD patients is good and suitable for follow-up or interventional studies. MVC measurements before ([Solari et al., 2008](#)) and during the QIF test are suitable to evaluate strength and fatigability in patients with CMT.

Quadriceps properties at baseline in patients versus controls

Voluntary strength and evoked responses. As expected, FSHD patients had lower MVC and evoked muscular responses compared to controls (-45%). When normalized to estimated quadriceps volume, MVC and evoked muscular responses remained lower in patients. This result may reflect fibrosis and lipid infiltration usually observed in dystrophic muscle ([Friedman et al., 2012](#)). Also, changes in myocytes ultrastructure (e.g. atrophic myotubes) ([Barro et al., 2010](#)) and the loss of tendon-fiber continuity during muscle fiber necrosis and regeneration ([Goldstein and McNally, 2010](#)) may contribute to the impaired strength-volume relationship in FSHD patients. More accurate measurements of muscle volume and structure with magnetic resonance imaging ([Kan et al., 2009](#)) are needed to confirm that strength production per unit of muscle volume is reduced in FSHD patients. Lower $Db_{10:100}$ may indicate that the force-frequency relationship in dystrophic

muscle is influenced by factors such as macroscopic and microscopic muscle abnormalities mentioned above ([Barro et al., 2010](#); [Goldstein and McNally, 2010](#); [Friedman et al., 2012](#)). Conversely, similar M-wave characteristics indicate that nerve conduction and action potential propagation are preserved in FSHD patients. In CMT patients, MVC was significantly reduced compared to matched controls (-37%) in line with previous reports ([Schillings et al., 2007](#)). In CMT, proximal leg compartments usually display less atrophy and fatty infiltration than distal compartments ([Gallardo et al., 2006](#)). Estimated quadriceps volume was not significantly reduced in CMT patients and therefore MVC normalized to estimated quadriceps volume was lower compared to controls. As discussed above, accurate measurements of muscle volume are needed and, in the absence of VA measurements, we are unable to discriminate between central and peripheral factors responsible for this weakness.

Central parameters. One unexpected result was the higher VA at baseline in FSHD patients compared to controls. In both groups, mean VA was >90% which is within the range usually observed in healthy human quadriceps ([Place et al., 2007](#); [O'Brien et al., 2008](#)). A tendency for higher activation level at submaximal fraction of MVC was also found in FSHD patients (see Fig. 2). However, our results did not show lower voluntary activation assessed $MVC_{RMS/M}$ (see Table 3) and this could be explained, in part, by larger inter individual variability of $MVC_{RMS/M}$ previously observed ([Place et al., 2007](#)). Lower VA in FSHD patients contrasts with the previous work of Schillings et al. ([2007](#)) reporting large activation failure in biceps brachii of FSHD patients. This discrepancy between our results might be partly explained by different stimulation procedures used in this work (e.g. direct muscle electrical stimulation and use of stimulation train) and the muscle group studied. On the other hand, normal activation has also been reported in other neuromuscular disease such as post-polio syndrome ([Allen et al., 1997](#)). Schillings et al ([2007](#)) purposed that lower voluntary activation in patients might reflect of protective mechanism to prevent muscle from further damage. Previous findings however showed that cortico-cortical inhibition assessed with transcranial magnetic stimulation might be reduced in FSHD and may reflect a compensatory phenomenon of the central nervous system to overcome peripheral muscle weakness ([Di Lazzaro et al., 2004](#)). These data might support higher VA observed in FSHD observed in the present work but the relation between central inhibition/excitability and the level of activation assessed at the peripheral level is still to be clarified ([Gruet et al., 2013](#)). VA might also be enhanced in patients due

to overuse ([Vivodtzev et al., 2008](#)). In addition, we showed that quadriceps weakness was moderately correlated with VA and this might also support this latest hypothesis.

Quadriceps fatigability and endurance in patients versus controls

MVC, peripheral fatigability and endurance. Our results showed similar reductions in MVC and evoked muscular responses in FSHD patients and controls during a standardized fatigue protocol at identical relative intensities (*i.e.* identical % of MVC). Reductions in Db_{10:100} were also similar indicating that the amount of low-frequency fatigue was comparable in both groups. M-wave characteristics did not change during the test meaning that impairment of action potential propagation is not involved in the fatigue induced by this protocol in either FSHD patients or controls. These results contrast with the study of Schillings et al. ([2007](#)), which reported smaller reduction in MVC and evoked muscular responses in patients after a 2-min sustained MVC compared to controls. In this study, central activation in patients was greatly impaired and therefore lower muscle recruitment may have induced less fatigue. Our results also contrast with the work of Schulte-Mattler et al. ([2003](#)), who showed increased contractile fatigue in dorsiflexors induced by intermittent electrical neurostimulation in FSHD patients. However, these results are difficult to compare with the present study because the group of patients studied was particularly heterogeneous involving various neurogenic and myopathic diseases (*e.g.* only four patients with FSHD). FSHD patients showed a tendency to have reduced muscle endurance ($P=0.06$) as measured by the total number of submaximal contractions. Turki et al. ([2012](#)) recently reported increased oxidative stress and impaired mitochondrial function in fifteen patients with FSHD compared to a group of healthy controls. The authors reported that both quadriceps volitional strength and endurance (*i.e.* time to exhaustion during dynamic contractions at 30% of MVC) correlate with these abnormalities. Although quadriceps endurance was much shorter in FSHD, time to exhaustion was highly variable in both groups (384 ± 353 s in patients *versus* 603 ± 357 s in controls). Furthermore, the amount of fatigue induced was not measured. Since peripheral fatigue kinetics were similar in FSHD patients and controls in the present study, the tendency to lower endurance may be explained, in part, by the significantly lower ratio of the last submaximal contraction and the first following MVC at exhaustion in patients, indicating slightly submaximal effort. Lack of motivation, fear of pain and muscle damage frequently observed in patients may also contribute to earlier task-failure in patients. The discrepancy between our results

and Turki et al. (2012) might partly relayed upon the type of contraction since dystrophic muscle might be more sensitive to muscle damage than healthy muscle during dynamic contractions (Dellorusso et al., 2001). In CMT patients, our result showed similar reduction in MVC during the QIF test and non-significant difference in terms of endurance. In previous studies exploring quadriceps, similar observations have been made (Lindeman et al., 1999; Schillings et al., 2007; Menotti et al., 2012) but these results are difficult to compare because mostly sustained MVCs were used rather than intermittent sub-maximal contractions as in the present work. As discussed above, measurements of fatigue using maximal force alone does not discriminate between peripheral and central factors so that we cannot distinguish peripheral and central (*i.e.* spinal and supraspinal but also at the peripheral nerve trunk level) factors responsible for MVC reduction in CMT patients. We recently showed that MVC are not able to detect small differences in muscle fatigue between patients and controls and that evoked responses are more sensitive (Bachasson et al., 2012b). At last, we cannot exclude lack of statistical power to detect differences between CMT and controls.

Central fatigability. Since no significant differences were observed in VA during the quadriceps fatigue test, central fatigue appeared to be similar in FSHD patients and controls in accordance with previous work of Schillings et al. (2007). Thus, central activation impairments during a fatiguing task (sustained or intermittent) do not seem to be a limiting factor in FSHD patients. As previously mentioned, we cannot state on the central fatigability in CMT patients without VA assessments.

Relation between quadriceps function, functional capacities and subjective fatigue in patients

Impaired exercise capacity during stationary cycling (in all patients) and 6-min walking distance (in FSHD patients only) appeared to be related to quadriceps weakness rather than muscle endurance or fatigue in line with previous findings (Alfano et al., 2012). This weakness also seemed to impact negatively on physical functioning (SF-36 subscore) and perceived fatigue (FSS score) in FSHD patients. In the present study, FSHD patients and controls performed the quadriceps fatigue test at the same relative intensity (*i.e.* at the same % of MVC), patients probably have to work at a higher percentage of MVC compared to healthy subjects due to significant muscle weakness during spontaneous activity.

Therefore, they may develop larger amounts of fatigue in their daily lives. This may explain, in part, why neither central nor peripheral fatigue as assessed in the present study (*i.e.* for the same relative workload) were related to impaired functional capacities, physical functioning or subjective fatigue in FSHD patients.

CONCLUSIONS

We showed that FNMS is feasible and reliable in ~70% of FSHD patients to assess central and peripheral neuromuscular function at rest and during an isolated quadriceps fatiguing task. We reported significant muscle weakness and similar peripheral and central fatigability during intermittent isometric contractions at identical relative force level in FSHD patients compared to controls. In CMT patients, FNMS showed a lack of power to achieve optimal stimulation. Meanwhile, the quadriceps fatiguing protocol appeared to be safe and reliable to assess global fatigue and endurance in this population. Impairment of functional and subjective physical capacities and experienced fatigue in patients seems to be related to muscle weakness rather than enhanced muscle fatigability or reduced endurance. Further studies must be conducted to assess neuromuscular fatigue induced by functional exercise not relative to maximal voluntary strength in order to clarify the impact of neuromuscular fatigue in patient's daily life activities. Additional studies must be conducted to assess the feasibility of femoral electrical nerve stimulation as an alternative especially in neurogenic patients and pending enhancement of magnetic stimulation devices.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the French Association for Muscle Dystrophy for financial support. DB received a Ph.D. fellowship from the French Association for Muscle Dystrophy. JT was supported by a doctoral research grant from the Rhône-Alpes Region.

TABLES

Table 1

Characteristics of patients with fascioscapulohumeral dystrophy (FSHD), Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) and controls.

	FSHD (n=19)	Controls (n=19)	P values	CMT (n=8)	Controls (n=8)	P values
Subjects characteristics						
Sex (women /men)	5/14	5/14	-	5/3	5/3	-
Age (y)	41±13	39±14	0.64	41±14	41±15	1.0
Height (cm)	176±9	172±9	0.25	167±7	168±5	0.69
Body weight (kg)	74±15	72±13	0.65	69±10	65±13	0.51
BMI (kg·m ⁻²)	23.8±4.0	24.5±3.0	0.85	24.8±3.4	22.9±2.9	0.26
Body fat percentage (%)	24.5±8.6	23.2±8.9	0.66	31.3±8.7	26.2±2.9	0.17
6-min walking distance (m)	464±147	683±96	<0.001	456±96	652±75	<0.001
Maximal incremental cycling test						
Peak workload (W)	122±72	214±61	<0.001	119±32	184±40	<0.01
VO _{2,peak} (L·min ⁻¹)	1.91±0.66	2.61±0.65	<0.01	1.73±0.38	2.21±0.44	<0.05
VO _{2,peak} (mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	26±11	38±9	<0.01	26±6	35±5	<0.01
Maximal HR (% predicted)	88±10	94±5	<0.05	95±11	97±3	0.63
[La] _{max} (mmol·L ⁻¹)	7.8±2.9	10.1±2.4	<0.05	7.2±1.6	8.9±1.9	0.10

Mean values ± SD; BMI, body mass index; VO_{2,peak}, peak oxygen consumption; [La]_{max}, maximal blood lactate at exhaustion; P values, statistical results of comparisons between patients and controls.

Table 2.

Fatigue severity scale and quality of life in patients with fascioscapulohumeral dystrophy (FSHD) and Charcot-Marie-Tooth disease (CMT).

	FSHD (n=19)	CMT (n=8)
FSS	38±12	41±7
SF-36 subscores		
Role physical	69±37	66±20
Physical functioning	63±28	66±20
Bodily pain	62±26	62±26
Role emotional	80±40	96±12
Social functioning	69±31	66±21
Mental health	52±23	60±17
Vitality (Energy/Fatigue)	50±23	54±6
General health perception	51±18	52±23

Mean values ± SD; FSS, Fatigue Severity Scale; SF-36, Medical Outcomes Study Short-Form.

Table 3

Quadriceps function at baseline in patients with fascioscapulohumeral dystrophy (FSHD) and controls.

	FSHD	Controls	P values
Estimated quadriceps volume (cm ³)	755±156	867±171	<0.05
Voluntary strength (n=19)			
MVC (Nm)	114±46	207±68	<0.001
MVC/Estimated quadriceps volume (Nm·cm ⁻³)	0.14±0.05	0.25±0.07	<0.001
Evoked responses (n=13)			
Potentiated single twitch			
Tw _p (Nm)	35±16	61±15	<0.001
Tw _p / Estimated quadriceps volume (Nm·cm ⁻³)	0.038±0.018	0.073±0.016	<0.001
Tw _p contraction time (ms)	72±20	71±11	0.96
Tw _p latency (ms)	24±3	23±2	0.57
Tw _p MRFD (Nm·s ⁻¹)	351±220	619±210	<0.001
Tw _p MRFR (Nm·s ⁻¹)	-106±59	-203±82	<0.001
M-wave amplitude (mV)	9.3±4.9	8.3±3.7	0.57
M-wave area (mV·ms)	0.084±0.044	0.088±0.029	0.85
M-wave latency (ms)	14.5±1.9	13.8±2.9	0.52
Potentiated doublets			
Db ₁₀₀ (Nm)	53±25	92±26	<0.001
Db ₁₀ (Nm)	45±23	87±24	<0.001
Db _{10:100}	0.85±0.14	0.94±0.06	<0.05
Central parameters (n=13)			
VA (%)	95.6±3.5	90.6±4.0	<0.05
MVC _{RMS/M}	0.045±0.020	0.048±0.017	0.71

Mean values ± SD; MVC = maximum voluntary contraction; Db₁₀₀ = peak potentiated 100Hz doublet; Tw_p = peak potentiated single twitch; MRFD = maximal rate of force development; MRFR = maximal rate of force relaxation; Db_{10:100} = ratio of the peak potentiated 10Hz doublets/ peak potentiated 100Hz doublets; VA = voluntary activation level; MVC_{RMS/M} = root mean squared calculated from vastus lateralis EMG signal normalized to M-wave amplitude during MVC.

Table 4

Between-day reliability values for volitional (n=12), evoked quadriceps strength and central parameters (n=10) at baseline and at set 50% in patients with fascioscapulohumeral dystrophy.

	Change in mean (95 % CI)	CV_{TE} (95% CI)	ICC (95 % CI)
Baseline			
MVC (Nm)	-0.8 (-3.2 -1.5)	2.3 (1.6-3.9)	0.99 (0.99-0.99)
Tw _p (Nm)	-0.6 (-3.6-2.5)	7.7 (5.2-14.8)	0.98 (0.94-0.99)
Db ₁₀₀ (Nm)	1.1 (-2.1-4.3)	5.3 (3.6-10.1)	0.99 (0.97-0.99)
Db _{10:100}	-0.05 (-0.11-0.01)	6.4 (4.3-12.3)	0.82 (0.40-0.96)
VA (%)	-1.9 (-6.4-3.1)	4.6 (3.3-9.5)	/
MVC _{RMS/M}	0.004 (-0.008-0.015)	16 (10.7-26.0)	0.79 (0.49-0.96)
Set 50%			
MVC (% Pre)	-1.6 (-8.2-5.0)	6.0 (3.9-13.3)	0.99 (0.92-0.99)
Tw _p (% Pre)	-1.6 (-8.0-4.7)	9.3 (6.3-17.7)	0.88 (0.57-0.97)
Db ₁₀₀ (% Pre)	0.1 (-7.7-7.9)	9.9 (6.7-19.0)	0.85 (0.48-0.96)
Db _{10:100}	-0.09 (-0.16-0.02)	7.1 (4.7-14.4)	0.92 (0.66-0.98)
VA (%)	-1.23 (-8.0-5.5)	6.9 (4.6-13.1)	/
MVC _{RMS/M}	0.000 (-0.004-0.004)	7.9 (5.2-16.0)	0.91 (0.62-0.98)

95% CI, 95% confidence interval; ICC, intraclass correlation coefficient; CV_{TE}, typical error expressed as a coefficient of variation; MVC = maximum voluntary contraction; Db₁₀₀, = peak potentiated 100Hz doublet; Tw_p = peak potentiated single twitch; Db_{10:100} = ratio of the peak potentiated doublets at 10 over 100Hz; VA = voluntary activation level; MVC_{RMS/M} = root mean squared calculated from *vastus lateralis* EMG signal normalized to M-wave amplitude during MVC.

Table 5

Quadriceps function at baseline in patients with Charcot-Marie-Tooth disease (CMT).

	CMT (n=8)	Controls (n=8)	P values
Estimated quadriceps volume (cm ³)	731±140	770±197	0.66
Voluntary strength			
MVC (Nm)	94±34	149±40	<0.05
MVC/Estimated quadriceps volume (Nm·cm ³)	0.13±0.04	0.20±0.04	<0.05

Mean values ± SD; See Table 3 for abbreviations.

FIGURES

Figure 1. Unpotentiated twitch amplitude (Tw_u) at different stimulator outputs in patients with fascioscapulohumeral dystrophy (FSHD) and controls. Supramaximal threshold corresponding to twice the Tw_u coefficient of variation is provided. All subjects with Tw_u amplitude below this threshold at 80% of maximal stimulator output were excluded from evoked response analysis.

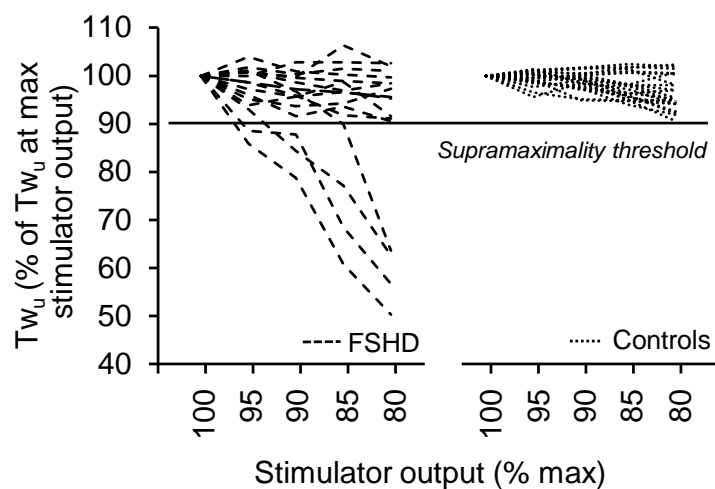


Figure 2. Voluntary activation at 20, 40, 60, 80 and 100% of maximal voluntary contraction (MVC) in patients with fascioscapulohumeral dystrophy (FSHD) and healthy controls (n = 13 in both groups).

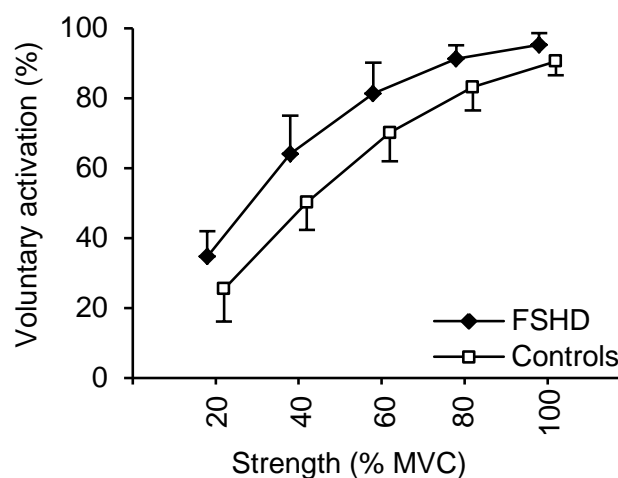


Figure 3. Maximal voluntary strength (MVC) during the quadriceps fatigue test in patients with fascioscapulohumeral dystrophy (FSHD, Panel A) and Charcot-Marie-Tooth disease (CMT, Panel B) compared to healthy controls. Baseline, initial measurement; 10-50, measurements after sets of 10 contractions at 10-50% of MVC; Exh, measurement immediately after exhaustion; * significantly different from baseline ($P < 0.05$)

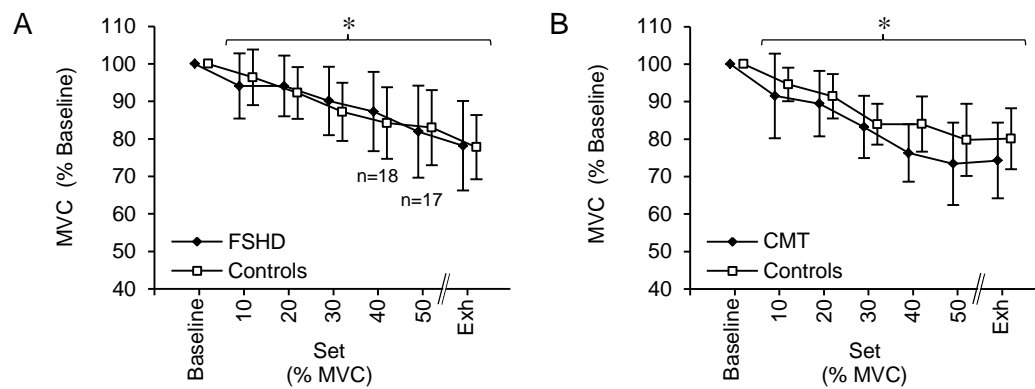
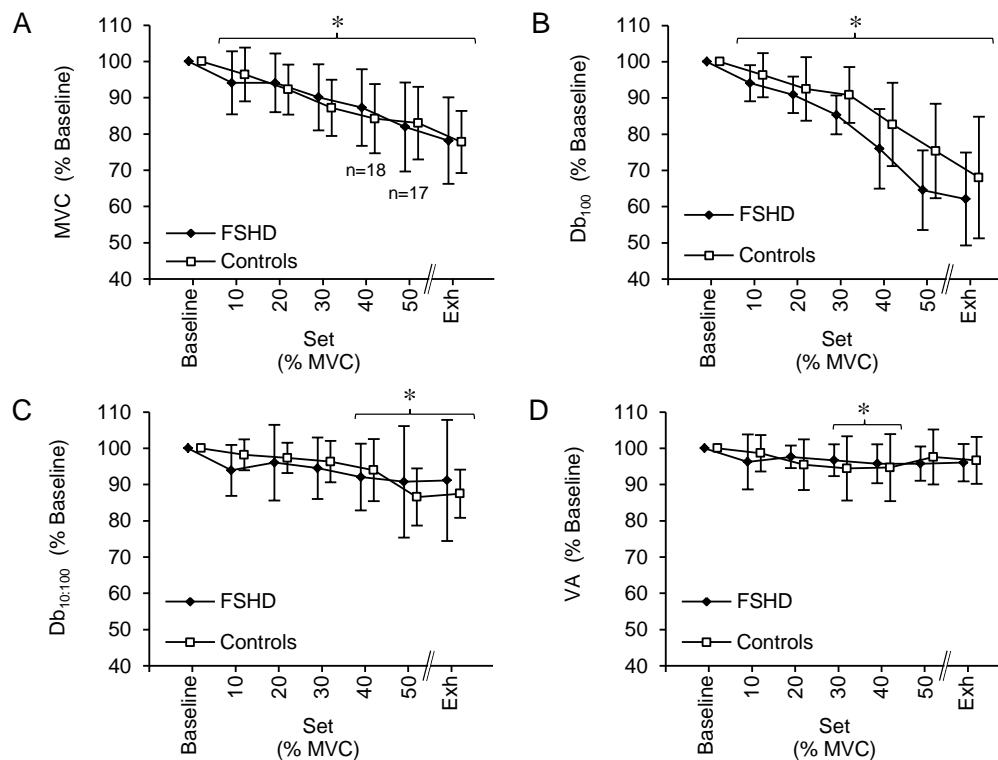


Figure 4. Potentiated twitch (Tw_p , Panel A) and potentiated 100Hz doublet (Db_{100} , Panel B) amplitudes evoked *via* magnetic femoral nerve stimulation, ratio of potentiated 10Hz on potentiated 100Hz doublets ($Db_{10:100}$, Panel C) and voluntary action (VA, Panel D) during the quadriceps fatigue test in patients with fascioscapulohumeral dystrophy (FSHD) and healthy controls ($n = 13$ in both groups). See Figure 3 for abbreviations. * significantly different from baseline ($P < 0.05$).



REFERENCES

- Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J, Apolone G, Bucquet D, Bullinger M, et al. International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Qual Life Res.* 1992;1:349-51.
- Alfano LN, Lowes LP, Flanigan KM, Mendell JR. Correlation of knee strength to functional outcomes in becker muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2012.
- Allen GM, Gandevia AS, Middleton J. Quantitative assessments of elbow flexor muscle performance using twitch interpolation in post-polio patients: no evidence for deterioration. *Brain.* 1997;120 (Pt 4):663-72.
- Amato MP, Ponziani G, Rossi F, Liedl CL, Stefanile C, Rossi L. Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability. *Mult Scler.* 2001;7:340-4.
- Angelini C, Tasca E. Fatigue in muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord.* 2012;22 Suppl 3:S214-20.
- Atkinson G, Nevill AM. Statistical methods for assessing measurement error (reliability) in variables relevant to sports medicine. *Sports Med.* 1998;26:217-38.
- Bachasson D, Guinot M, Wuyam B, Favre-Juvin A, Millet GY, Levy P, et al. Neuromuscular fatigue and exercise capacity in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012a. DOI: 10.1002/acr.21845. [Epub ahead of print]
- Bachasson D, Millet GY, Decorte N, Wuyam B, Levy P, Verges S. Quadriceps function assessment using an incremental test and magnetic neurostimulation: a reliability study. *J Electromyogr Kinesiol.* 2012b.
- Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122:191-225.
- Barro M, Carnac G, Flavier S, Mercier J, Vassetzky Y, Laoudj-Chenivresse D. Myoblasts from affected and non-affected FSHD muscles exhibit morphological differentiation defects. *J Cell Mol Med.* 2010;14:275-89.
- Bigland-Ritchie B, Jones DA, Hosking GP, Edwards RH. Central and peripheral fatigue in sustained maximum voluntary contractions of human quadriceps muscle. *Clin Sci Mol Med.* 1978;54:609-14.
- Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet.* 2004;363:978-88.

- Clark BC, Cook SB, Ploutz-Snyder LL. Reliability of techniques to assess human neuromuscular function in vivo. *J Electromyogr Kinesiol.* 2007;17:90-101.
- Dellorusso C, Crawford RW, Chamberlain JS, Brooks SV. Tibialis anterior muscles in mdx mice are highly susceptible to contraction-induced injury. *J Muscle Res Cell Motil.* 2001;22:467-75.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Tonali PA, Felicetti L, De Marco MB, Saturno E, et al. Changes in motor cortex excitability in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2004;14:39-45.
- Dimitrova NA, Dimitrov GV. Interpretation of EMG changes with fatigue: facts, pitfalls, and fallacies. *J Electromyogr Kinesiol.* 2003;13:13-36.
- Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr.* 1974;32:77-97.
- Feasson L, Camdessanche JP, El Mandhi L, Calmels P, Millet GY. Fatigue and neuromuscular diseases. *Ann Readapt Med Phys.* 2006;49:289-300, 75-84.
- Friedman SD, Poliachik SL, Carter GT, Budech CB, Bird TD, Shaw DW. The magnetic resonance imaging spectrum of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2012;45:500-6.
- Gallardo E, Garcia A, Combarros O, Berciano J. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication: spectrum of clinical and magnetic resonance imaging features in leg and foot muscles. *Brain.* 2006;129:426-37.
- Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev.* 2001;81:1725-89.
- Goldstein JA, McNally EM. Mechanisms of muscle weakness in muscular dystrophy. *J Gen Physiol.* 2010;136:29-34.
- Gruet M, Temesi J, Rupp T, Levy P, Millet GY, Verges S. Stimulation of the motor cortex and corticospinal tract to assess human muscle fatigue. *Neuroscience.* 2013;231:384-99.
- Hogrel JY, Payan CA, Ollivier G, Tanant V, Attarian S, Couillandre A, et al. Development of a French isometric strength normative database for adults using quantitative muscle testing. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007;88:1289-97.
- Hopkins WG. Measures of reliability in sports medicine and science. *Sports Med.* 2000;30:1-15.

- Hopkins WG. Reliability from consecutive pairs of trials (Excel spreadsheet). In: A new view of statistics. Internet Society of Sport Science. Available from URL: <http://www.sportsci.org/resource/stats/xrely.xls> 2002.
- Hopkinson NS, Dayer MJ, Antoine-Jonville S, Swallow EB, Porcher R, Vazir A, et al. Central and peripheral quadriceps fatigue in congestive heart failure. *Int J Cardiol.* 2012. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.06.064
- Horemans HL, Beelen A, Nollet F, Jones DA, Lankhorst GJ. Reproducibility of maximal quadriceps strength and its relationship to maximal voluntary activation in postpoliomyelitis syndrome. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85:1273-8.
- Jones PR, Pearson J. Anthropometric determination of leg fat and muscle plus bone volumes in young male and female adults. *J Physiol.* 1969;204:63P-6P.
- Kan HE, Scheenen TW, Wohlgemuth M, Klomp DW, van Loosbroek-Wagenmans I, Padberg GW, et al. Quantitative MR imaging of individual muscle involvement in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2009;19:357-62.
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989;46:1121-3.
- Kufel TJ, Pineda LA, Mador MJ. Comparison of potentiated and unpotentiated twitches as an index of muscle fatigue. *Muscle Nerve.* 2002;25:438-44.
- Lindeman E, Spaans F, Reulen JP, Leffers P, Drukker J. Surface EMG of proximal leg muscles in neuromuscular patients and in healthy controls. Relations to force and fatigue. *J Electromyogr Kinesiol.* 1999;9:299-307.
- Menotti F, Bazzucchi I, Felici F, Damiani A, Gori MC, Macaluso A. Neuromuscular function after muscle fatigue in Charcot-Marie-Tooth type 1A patients. *Muscle Nerve.* 2012;46:434-9.
- Meulstee J, Darbas A, van Doorn PA, van Briemen L, van der Meche FG. Decreased electrical excitability of peripheral nerves in demyelinating polyneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;62:398-400.
- Millet GY, Bachasson D, Temesi J, Wuyam B, Feasson L, Verges S, et al. Potential interests and limits of magnetic and electrical stimulation techniques to assess neuromuscular fatigue. *Neuromuscul Disord.* 2012a;22 Suppl 3:S181-6.
- Millet GY, Bachasson D, Temesi J, Wuyam B, Feasson L, Verges S, et al. Potential interests and limits of magnetic and electrical stimulation techniques to assess neuromuscular fatigue in patients. *Neuromuscul Disord* 2012b;(In Press).

- Morton JP, Atkinson G, MacLaren DP, Cable NT, Gilbert G, Broome C, et al. Reliability of maximal muscle force and voluntary activation as markers of exercise-induced muscle damage. *Eur J Appl Physiol.* 2005;94:541-8.
- Nodera H, Bostock H, Kuwabara S, Sakamoto T, Asanuma K, Jia-Ying S, et al. Nerve excitability properties in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain.* 2004;127:203-11.
- O'Brien TD, Reeves ND, Baltzopoulos V, Jones DA, Maganaris CN. Assessment of voluntary muscle activation using magnetic stimulation. *Eur J Appl Physiol.* 2008;104:49-55.
- Place N, Maffiuletti NA, Martin A, Lepers R. Assessment of the reliability of central and peripheral fatigue after sustained maximal voluntary contraction of the quadriceps muscle. *Muscle Nerve.* 2007;35:486-95.
- Polkey MI, Kyroussis D, Hamnegard CH, Mills GH, Green M, Moxham J. Quadriceps strength and fatigue assessed by magnetic stimulation of the femoral nerve in man. *Muscle Nerve.* 1996;19:549-55.
- Saey D, Debigare R, LeBlanc P, Mador MJ, Cote CH, Jobin J, et al. Contractile leg fatigue after cycle exercise: a factor limiting exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:425-30.
- Schillings ML, Kalkman JS, Janssen HM, van Engelen BG, Bleijenberg G, Zwarts MJ. Experienced and physiological fatigue in neuromuscular disorders. *Clin Neurophysiol.* 2007;118:292-300.
- Schulte-Mattler WJ, Muller T, Deschauer M, Gellerich FN, Iaizzo PA, Zierz S. Increased metabolic muscle fatigue is caused by some but not all mitochondrial mutations. *Arch Neurol.* 2003;60:50-8.
- Solari A, Laura M, Salsano E, Radice D, Pareyson D. Reliability of clinical outcome measures in Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromuscul Disord.* 2008;18:19-26.
- Strojnik V, Komi PV. Neuromuscular fatigue after maximal stretch-shortening cycle exercise. *J Appl Physiol.* 1998;84:344-50.
- Szecs J, Gotz S, Pollmann W, Straube A. Force-pain relationship in functional magnetic and electrical stimulation of subjects with paresis and preserved sensation. *Clin Neurophysiol.* 2010;121:1589-97.
- Tomazin K, Verges S, Decorte N, Oulerich A, Maffiuletti NA, Millet GY. Fat tissue alters quadriceps response to femoral nerve magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2011;122:842-7.

- Turki A, Hayot M, Carnac G, Pillard F, Passerieux E, Bommart S, et al. Functional muscle impairment in facioscapulohumeral muscular dystrophy is correlated with oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Free Radic Biol Med.* 2012; 5:1068-79.
- Verges S, Maffiuletti NA, Kerherve H, Decorte N, Wuyam B, Millet GY. Comparison of electrical and magnetic stimulations to assess quadriceps muscle function. *J Appl Physiol.* 2009;106:701-10.
- Vivodtzev I, Flore P, Levy P, Wuyam B. Voluntary activation during knee extensions in severely deconditioned patients with chronic obstructive pulmonary disease: benefit of endurance training. *Muscle Nerve.* 2008;37:27-35.

3.4 Etude IV : Fonction neuromusculaire et tolérance à l'effort dans le syndrome fibromyalgique

La kinésiophobie et la douleur présentes chez les patients porteurs d'un syndrome fibromyalgique peuvent rendre difficile l'évaluation des qualités musculaires. La plupart des études qui ont étudié ces dernières ne prennent pas en compte de façon objective l'influence de la condition physique des patients par rapport à une population contrôle ce qui complique également l'interprétation des évaluations de la fonction neuromusculaire.

Les objectifs de cette étude étaient donc i) d'évaluer la faisabilité du QIF test chez des patients douloureux, ii) d'évaluer la fonction neuromusculaire d'un groupe de patientes FMS en comparaison avec un groupe de sujets sains iii) d'étudier l'impact de la fonction neuromusculaire sur la réponse à l'exercice mesurée au cours d'une EFX et sur les symptômes rapportées pendant cette dernière.

Vingt-deux femmes porteuses d'un FMS ont donc réalisé une EFX et un QIF test sur deux visites séparées. Les patientes FMS présentaient une FMV inférieure aux contrôles (102 ± 18 versus 120 ± 24 Nm; $P < 0.05$) avec des capacités d'activation similaires (93.5 ± 3.0 versus $93.1 \pm 3.4\%$; $P < 0.05$). Pendant le QIF test, les patientes FMS présentaient des diminutions des réponses évoquées supérieures comparées à celle des contrôles (*e.g.* -26 ± 6 versus $-16 \pm 8\%$ at set 50% MVC; $P < 0.05$). Au cours de l'EFX, les patientes FMS présentaient une capacité physique inférieure associée à des niveaux de perception de l'inconfort de l'effort supérieures. Le pourcentage de réduction des réponses évoquées pendant le QIF test était corrélé à la $VO_{2,max}$ ($r = 0.56$; $P < 0.05$) et au niveau de perception de l'inconfort de l'effort à des intensités sous maximale pendant l'EFX ($r = 0.84$; $P < 0.05$).

Il apparait donc qu'une diminution de la performance musculaire périphérique est associée à une perception supérieure de l'effort musculaire et à une capacité physique réduite. Les altérations de la fonction neuromusculaire semblent donc jouer un rôle important dans la physiopathologie de l'intolérance à l'effort des patients FMS.

Ce travail a fait l'objet d'un article accepté pour publication dans le journal *Arthritis Care and Research* intitulé « Neuromuscular fatigue and exercise capacity in fibromyalgia syndrome ».

NEUROMUSCULAR FATIGUE AND EXERCISE CAPACITY IN FIBROMYALGIA SYNDROME.

Damien BACHASSON PT M.Sc^{a,b}, Michel GUINOT MD Ph.D^{a,b,c}, Bernard WUYAM MD Ph.D^{a,b,c}, Anne FAVRE-JUVIN MD^{a,b,c}, Guillaume Y MILLET Ph.D^{b,d}, Patrick LEVY MD Ph.D^{a,b,c}, Samuel VERGES Ph.D^{a,b}

^a Université Joseph Fourier, Laboratoire HP2, Grenoble, France.

^b INSERM, U1042, Grenoble, France.

^c CHU de Grenoble, Pole Locomotion, Rééducation & Physiologie, Clinique Physiologie, Sommeil et Exercice, Grenoble, France.

^d Université de Lyon, Saint-Etienne, France

✉ Corresponding author :

Dr VERGES Samuel, Laboratoire HP2 (INSERM U 1042), UF Recherche sur l'Exercice, Hôpital Sud, Avenue Kimberley, 38 434 Echirolles, France. Tel: +33 4 76 76 68 60; Fax: +33 4 76 76 89 21; Email: sverges@chu-grenoble.fr

ABSTRACT

Objective: To assess quadriceps strength and fatigability by using femoral nerve magnetic stimulation (FNMS) and its relationship with exercise capacity in patients with fibromyalgia syndrome (FMS) and healthy controls.

Methods: 22 women (11 FMS, 11 controls) performed a maximal incremental cycling test and a quadriceps fatigue test on two separated visits. For quadriceps assessment, we used FNMS during and after maximum voluntary contraction (MVC) to evaluate central and peripheral factors of neuromuscular fatigue. Subjects performed sets of 10 intermittent (5-s on/5-s off) isometric contractions starting at 10% MVC, with 10% MVC increment from one set to another until exhaustion. Neuromuscular fatigue was assessed with FNMS after each set.

Results: FMS had reduced initial MVC compared to controls (102 ± 18 versus 120 ± 24 Nm, respectively; $P < 0.05$) without significant impairment of voluntary activation (93.5 ± 3.0 versus $93.1 \pm 3.4\%$; $P > 0.05$). During the fatiguing task, FMS exhibited greater fall in evoked muscular responses but not in MVC (*e.g.* $-24 \pm 7\%$ versus $-19 \pm 4\%$ at set 50% MVC; $P = 0.12$). During the cycling test, FMS had lowered maximal exercise capacity and enhanced rate of perceived exertion (RPE) compared to controls. Percentage reduction in evoked muscular responses during the quadriceps fatigue test correlated with maximal oxygen consumption ($r = 0.56$; $P < 0.05$) and RPE at submaximal intensity ($r = 0.84$; $P < 0.05$) during cycling.

Conclusion: Larger impairment in muscle contractility is associated with enhanced perception of exertion and reduced maximal exercise capacity in FMS patients. Neuromuscular impairments should be considered as an important factor underlying functional limitations in FMS patients.

SIGNIFICANCE AND INNOVATION

- Reduced quadriceps strength in patients with fibromyalgia syndrome is not associated with voluntary activation deficit but most probably to smaller muscle mass.
- During repeated isometric quadriceps contractions, patients with fibromyalgia syndrome exhibit larger contractility impairment as assessed with magnetic neurostimulation.
- Larger impairment in muscle contractility may be involved in enhanced perceived exertion and reduced maximal exercise capacity in patients with fibromyalgia syndrome.

FINANCIAL SUPPORT

We thank the “*Société française pour l’étude et le traitement de la douleur*” (SFETD) and the “*Association Française contre les Myopathies*” (AFM) for financial support. DB received a Ph.D. fellowship from the AFM.

CONFLICT OF INTEREST

None

INTRODUCTION

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a multifactorial chronic disorder combining multi-focal pain and fatigue, sleep disturbances and various other symptoms (1). Fear of pain and kinesiophobia (2) contribute to decreased physical activity (3, 4) and reduced exercise capacity (5-7). Physical fitness in FMS has mostly been characterized by reduced maximal performance and increased perceived exertion during exercise such as stationary cycling (6-8). In addition to alteration in sensory perception, reduced muscle strength and increased fatigability may contribute to exercise limitation and promote hyperalgesia (9, 10).

Impairment of locomotor muscles has been identified as a relevant contributing factor to reduced exercise capacity and disability in numerous chronic diseases such as rheumatoid conditions (11), cardiovascular diseases (12) and respiratory disorders (13). In FMS patients, quadriceps weakness has been repeatedly reported (7, 14, 15) while impaired endurance and higher fatigability compared to controls have also been suggested (14, 16, 17). However, the relative contribution of motivation, pain and deconditioning in neuromuscular impairment remains unclear. Moreover, the role of muscle performance (*e.g.* strength and fatigability) impairments regarding exercise capacity in FMS patients remains to be determined.

Neuromuscular function can be assessed with artificial muscle stimulation. It allows distinguishing peripheral (*e.g.* action potential propagation, excitation-contraction failure, contractility) and central (activation failure due to pain and spinal or supraspinal mechanisms) factors responsible for attenuated strength and fatigue (18). To our knowledge, only two studies (19, 20) evaluated quadriceps function in FMS by using transcutaneous electrical muscle stimulation. Both reported reduced maximal voluntary strength in FMS patients but a reduction in maximal voluntary activation (VA) was reported by Jacobsen et al. (19) only. Nørregaard et al. (20) explored peripheral fatigability during intermittent contractions and reported no difference between FMS patients and controls. Both studies are questionable regarding the methodology used, involving submaximal muscle rather than supramaximal nerve stimulation and leading to abnormally low VA in controls (*e.g.* ~ 80% (20)).

The purpose of the present study was to investigate quadriceps strength and fatigability and its relationship with exercise capacity in FMS patients. To assess neuromuscular function, we used femoral nerve magnetic stimulation (FNMS) recently validated by our team (21) and more suitable for clinical practice than standard electrical neurostimulation (22, 23). To assess endurance and fatigue, we used an isolated muscle exercise test involving intermittent isometric contractions at increasing force levels with iterative measurements of fatigue in order to limit the confounding effects of pain and motivation. We hypothesized that FMS patients would have reduced maximal strength and increased muscle fatigability, due to both peripheral and central mechanisms. We also hypothesized that these neuromuscular impairments would be associated, at least in part, with reduced exercise capacity and increased sensations of fatigue during stationary cycling.

METHODS

Subjects

Twenty-two women (11 FMS and 11 healthy controls) volunteered to participate in this study and gave written informed consent. Their main characteristics are presented in Table 1. At screening, all patients underwent physical examination by a rheumatologist and met the American college criteria for FMS (24). Patients were excluded if they presented contraindications to magnetic stimulation, pathological knee condition, femoral nerve compression history, disorders of thyroid gland and current psychiatric condition. We included normal weight FMS patients (BMI<25) to avoid the confounding effect of body mass excess and to guarantee supramaximal FNMS (25). Seven patients took analgesics for pain (five took 1st-2nd and two 3rd class). Three took specific serotonergic reuptake inhibitors, three benzodiazepines and four 1st class antidepressants for sleep disorders. Healthy sedentary (<3 hours of physical activity per week) controls were paired to FMS patients for age and BMI. The study was conducted according to the Declaration of Helsinki with approval from the local Committee on Human Research (*Comité de protection des personnes Sud-EST V*).

Experimental design

During the first visit, after answering questionnaires, subjects performed a maximal incremental exercise test on a cycle ergometer. During the second session, subjects performed quadriceps neuromuscular assessment.

Anthropometric measurements

Body fat mass percentage was assessed from four skinfolds (26). Quadriceps volume estimation was based on a truncated cone calculation using three thigh perimeters and thigh skinfold (27).

Questionnaires

Habitual physical activity was evaluated with the Ricci-Gagnon French questionnaire (28). We used the Fibromyalgia impact questionnaire (FIQ) to assess the status of FMS patients (29). Pain was assessed with a 100-mm visual analog scale (VAS) during the last week and the last 24 hours. The influence of FMS on quality of life was evaluated with the Medical Outcomes Study Short-Form (SF-36) (30). Catastrophizing was assessed with the pain catastrophizing scale (PCS) (31).

Maximal cycling test

Subjects performed a maximal incremental exercise test on a computer-controlled electrically braked cycle ergometer (Ergometrics 800, Ergoline, Bitz, Germany) with expired gas analysis and electrocardiogram (Medisoft, Dinant, Belgium) (32). Stationary cycling was used because i) it is the most frequently used exercise modality in FMS (5-8) and ii) it strongly involves quadriceps muscle which is a major locomotor muscle easily assessed with FNMS. Based on usual recommendations (*i.e.* initial power and increments chosen to obtain an exercise duration ranging from 8 to 12 min (33)), exercise protocols were defined as follow: 15 W initial power in FMS patients and 30 W in controls for 2 min followed by 2-min increments (15 W in FMS and 25 W in controls). Rate of perceived exertion (RPE) was assessed each minute all along the test with a standard 100-mm visual analog scale (VAS). A fingertip blood sample was obtained 3 min after exhaustion and analyzed for lactate concentration (NOVA+, Nova Biomedical Corporation, Waltham MA, USA).

Quadriceps neuromuscular assessment

Experimental setup

All measurements were conducted on the right lower limb under isometric condition. Subject lay supine on a customized quadriceps chair. The knee was flexed at 90° and the hip angle was 130° for proper access to the femoral triangle during FNMS. Voluntary

strength and evoked responses to FNMS were measured with an inextensible ankle strap connected to a strain gauge (SBB 200kg Tempo Technologies, Taipei, Taiwan). Compensatory movement of the upper body was limited by two belts across thorax and abdomen. Subjects were asked to keep their hands on their abdomen. A visual feedback of both the force produced and the target force levels (see below) was provided to the subjects.

Femoral Nerve Magnetic Stimulation (FNMS)

FNMS was performed with a 45-mm figure-eight coil powered by two Magstim 200 stimulators (peak magnetic field 2.5 T, stimulation duration 0.1 ms; Magstim, Whitland, United Kingdom) linked with a Bistim Module (Magstim), as previously described (21). Single (twitch) and paired stimulations (10 Hz and 100 Hz doublets) were performed at maximum stimulator output. The coil was positioned high in the femoral triangle in regard to the femoral nerve. Optimal stimulation site allowing maximal unpotentiated quadriceps peak strength (Tw_u) and maximum *vastus lateralis* M-wave amplitude (M_{ampl}) was determined. After 20 min of rest, stimulation supramaximality was carefully checked with decreasing stimulator power output (100%, 95%, 90%, 85% and 80%). Tw_u and M_{ampl} were not significantly reduced until 80% of the maximal power output in both groups, confirming FNMS supramaximality as previously reported in our laboratory (21).

Quadriceps surface EMG signal was recorded from the *vastus lateralis* (as a surrogate for whole quadriceps (34)) as described in detail previously (21). EMG signals were amplified (BioAmp, AD instruments, Medford, USA,) with a bandwidth from 5 to 500 Hz. EMG data together with force signals were digitized online at a sampling frequency of 2,000 Hz and recorded on a dedicated device (PowerLab, ADInstruments).

Quadriceps fatigue test description

Before starting the initial neuromuscular assessment, subjects performed ten 5-s submaximal isometric quadriceps contractions in order to warm up the quadriceps muscle and to familiarize themselves with the visual feedback and the soundtrack instructions (see below). Then, subjects performed three maximal voluntary contractions (MVC) with 1 min

of rest between each MVC (34). Following these MVCs allowing full muscle potentiation (35), the initial neuromuscular assessment (Pre) was performed. It included a 5-s MVC superimposed with a 100 Hz doublet ($Db_{100,s}$) and followed after 2 s (*i.e.* on relaxed muscle) by two potentiated doublets at 100 Hz (Db_{100}) and 10 Hz (Db_{10}) performed 4 s apart. After 15 seconds of rest, the subject performed a second MVC followed after 2 s by one potentiated twitch (Tw_p). During all MVCs, subjects were vigorously encouraged by the experimenter. Evoked high and low frequency paired stimulations provide an extensive understanding of peripheral fatigue (*e.g.* high and low frequency peripheral fatigue) (21) and high frequency superimposed stimulation provides optimal resolution for central activation assessment (34).

After Pre assessment, sets of 10 intermittent (5-s on / 5-s off) contractions at submaximal target forces were performed, starting at 10% MVC for the first set, 20% MVC for the second set and so on until task failure. Subjects had a visual force feedback providing the target level and listened to a soundtrack indicating the contraction-relaxation rhythm. Task failure was defined as two consecutive contractions 10 N below the target force for more than 2.5 s. Five seconds after the end of each 10-contraction set and at exhaustion (Exh), neuromuscular assessments similar to Pre assessment were performed.

Data Analysis

From the maximal incremental cycling test, we assessed maximal work load, maximal oxygen consumption ($VO_{2,max}$), minute ventilation (VE), heart rate (HR), respiratory exchange ratio (RER) and RPE. We also assessed submaximal responses for the same variables at 50 and 75% of both measured and predicted $VO_{2,max}$ (36) in order to account for the potential submaximality of maximal cycling test in FMS patients as previously reported (6). One FMS patient was excluded from this analysis because she did not reach 75% of predicted $VO_{2,max}$.

The following parameters were calculated from the mechanical responses to FNMS during quadriceps neuromuscular assessment: peak force for Tw_u , Tw_p , Tw_s , Db_{100} , $Db_{100,s}$ and the ratio Db_{10} over Db_{100} ($Db_{10:100}$). M_{amp1} was calculated from potentiated single stimulation. For MVCs, we considered the maximal value of the two trials performed at Pre, after each

sub-maximal contraction set and at Exh. Maximal voluntary activation (VA) was calculated from the superimposed and potentiated 100 Hz doublets as follow:

$$VA = [1 - (Db_{100,s} / Db_{100})] \times 100$$

A correction was applied to the original equation when the superimposed stimulation was administrated slightly before or after the real peak MVC (34).

We analyzed data from the 10-contraction sets at 10% to 50% MVC (set 10%, set 20%, set 30%, set 40%, set 50%) because they were completed by all subjects. Changes in maximal voluntary and evoked quadriceps responses from Pre to set 50% were used as indexes of fatigability.

Statistical Analysis

All variables are reported as mean \pm SD (standard deviation) within text and tables. Normal distribution and homogeneity of variances analysis were confirmed using the Kolmogorov-Smirnov and Skewness test, respectively. Unpaired t-tests were conducted to compare FMS patients and controls for the following variables: subject characteristics, questionnaire scores and neuromuscular function at Pre. To compare changes in variables during the quadriceps fatigue test, we used two-way repeated measures ANOVAs (time x group) and t-tests with Bonferroni's correction for post-hoc analysis. Linear regression analysis was used to determine relationship between variables (*i.e.* between quadriceps neuromuscular function, cycling exercise responses and questionnaires). The alpha level was set at 0.05 for all tests. Statistical analysis was performed with a statistical software package (NCSS, Kaysville, Utah USA).

RESULTS

Questionnaires

Questionnaires scores are shown in Table 1. FMS patients had moderate to severe FMS as indicated by the FIQ score and VAS pain. They showed higher fatigue perception than controls and moderate pain catastrophizing score. Reported physical activity was not significantly different between FMS patients and controls. FMS patients had altered quality of life in both physical and psychological domains.

Quadriceps neuromuscular assessment

FMS patients had lower MVC but similar VA compared to controls (Table 2). Tw_p and Db_{100} were also significantly lower in FMS patients. Estimated quadriceps volume was significantly reduced in FMS patients and, consequently, both voluntary and evoked strength normalized to volume were not different between groups.

During the quadriceps fatigue test, the total number of submaximal contractions was not significantly different between groups (54 ± 8 versus 58 ± 8 for FMS patients and controls, respectively; $P > 0.05$). MVC decline did not significantly differ between groups (at set 50% , $-24 \pm 7\%$ in FMS patients versus $-19 \pm 4\%$ in controls; at Exh: $-21 \pm 7\%$ in FMS patients versus $-21 \pm 5\%$ in controls; $F = 1.52$ and $P = 0.12$). Changes in Tw_p , Db_{100} and VA during the quadriceps fatigue test are shown in Figure 1. Reductions in Tw_p and Db_{100} were significantly greater in FMS patients. The reduction in $Db_{10:100}$ did not differ between groups (data not shown, $P > 0.05$). The drop in VA showed a tendency to be larger in FMS patients (interaction: $F = 2.06$, $P = 0.06$).

No significant change was found for M-wave characteristics over time in both groups ($P > 0.05$, data not shown).

Maximal cycling test

Total mean duration was 12 ± 1 min for FMS and 11 ± 2 min for controls ($P > 0.05$). FMS patients had lower maximum workload than controls (90 ± 15 W versus 153 ± 40 W; $P < 0.05$). Similarly, $VO_{2,max}$ was lower in FMS patients (Table 3). The percentage of maximal

theoretical HR reached at exhaustion was lower in FMS patients compared to controls (86 ± 11 % *versus* 100 ± 7 %; $P < 0.05$). RER (Table 3) and blood lactate concentration (5.3 ± 2.0 *versus* 8.6 ± 1.7 mmol.l⁻¹; $P < 0.05$) at exhaustion were also lower in FMS patients compared to controls.

HR, RPE, RER and VE as a function of VO₂ are shown in Figure 2 and Table 3. The slopes of HR-VO₂ (4.4 ± 1.1 *versus* 3.1 ± 0.9 bpm/ml.min⁻¹.kg⁻¹; $P < 0.05$) and RPE-VO₂ (0.57 ± 0.22 *versus* 0.35 ± 0.11 points/ml.min⁻¹.kg⁻¹; $P < 0.05$) linear regressions were significantly larger in FMS patients compared to controls.

VO_{2,max} correlated with the percentage reduction in Tw_p (Fig. 3A) and Db₁₀₀ ($r = 0.34$; $P < 0.05$) at set 50% during the quadriceps fatigue test. The RPE at 75% of predicted VO_{2,max} correlated with the percentage reduction in Tw_p (Fig. 3B) and Db₁₀₀ ($r = 0.66$; $P < 0.05$) at set 50%. VO_{2,max} correlated with self-reported physical activity ($r = 0.51$; $P < 0.05$). No other correlation was found between questionnaire scores and exercise capacity or quadriceps strength and fatigability (all $P > 0.05$).

DISCUSSION

The present study aimed at evaluating quadriceps function (*i.e.* strength and fatigability) and its relationship with exercise capacity in a group of FMS patients and healthy controls. Our results showed that FMS patients have i) reduced volitional and evoked quadriceps strength without significant impairment of voluntary activation and ii) greater percentage reduction in evoked strength and similar falls in maximal voluntary strength and activation during an isolated quadriceps exercise. Also, FMS showed reduced maximal exercise capacity and increased RPE during cycling which correlate with the amount of evoked quadriceps strength reduction during the quadriceps fatigue test. Therefore, these results suggest that peripheral neuromuscular fatigue might contribute to exercise limitations in FMS patients.

Quadriceps neuromuscular assessment

The reduced quadriceps strength observed at Pre in FMS patients emphasizes previous findings regarding muscle weakness in FMS (7, 15, 16). Our results provide important insights on potential underlying mechanisms. First, reduced strength in FMS patients is not due to impaired muscle activation since VA was similar between both groups and comparable to values previously reported in healthy subjects (34). These results do not confirm previous results suggesting reduced quadriceps voluntary activation in FMS patients assessed with transcutaneous electrical stimulation (19, 20). The use of less painful (22, 26) and supramaximal FNMS in the present study (rather than submaximal electrical muscle stimulation in previous studies) can probably explain this difference. Secondly, when reported to estimated quadriceps volume, quadriceps strength did not differ anymore between groups. Hence, the reduced quadriceps strength observed in FMS patients appears to be mainly explained by slightly smaller muscle mass rather than by activation deficiency or altered contractility. This result needs to be confirmed with more accurate measurements of muscle mass, such as magnetic resonance imaging.

During the quadriceps fatigue test, FMS showed greater decline in evoked muscular responses (Tw_p and Db_{100}) but no significant difference ($P = 0.12$) in MVC decline compared to controls. Larger exercise-induced reduction in Tw_p compared to MVC has been repeatedly described (37-39). Evoked muscular responses have been reported to be

more sensitive than MVC to detect inter-individual differences (40) and drug (13) or hypoxia (41) effects when measuring muscle fatigue. A potential explanation for greater alterations of evoked muscular responses but not MVC in FMS patients is that Tw_p is affected by excitation-contraction coupling failure, which is partly overcome by high-frequency alpha motoneurons discharge rate during MVC. In the present study, similar changes in $Db_{10:100}$ in both groups indicate that FMS patients did not show more low-frequency muscle fatigue. In addition, no differences in M-wave characteristics were found so that impairments of nerve potential propagation are not involved. Thereby, an alternative explanation is that some alterations may occur at the actin-myosin cross-bridge level at low but not high-force level in FMS patients. Muscle structural abnormalities (42, 43), alterations of phosphorylation and oxidative capacities (44) and neuroendocrine disorders (45) might be potential mechanism to explain impaired muscle contractility in FMS patients during the quadriceps fatigue test. At last, the number of submaximal contractions was not different between groups suggesting that task failure during the quadriceps fatigue test may depend on other factors than peripheral contractile fatigue as discussed elsewhere (46).

The present results are not in accordance with the results of Nørregaard et al. (20) showing similar reductions of evoked muscular responses during intermittent isometric quadriceps contraction at 50% MVC in FMS patients and controls. The use of submaximal electrical muscle stimulation rather than supramaximal nerve stimulation and insufficient muscle potentiation in Nørregaard et al. (20) may explain these results. Other studies on quadriceps fatigability in FMS patients are difficult to interpret since they used volitional force measurements only (14, 45, 47).

Our results also show normal muscle activation in FMS patients during intermittent quadriceps contractions, as previously observed for elbow flexors (48). However, the tendency for larger VA reduction in FMS patients cannot entirely rule out a role of activation deficit. Isolated isometric contractions of the quadriceps may induce less pain and, as a consequence, less central inhibition compared to multi-joint dynamic movements able to induce pain in other structures than muscles (*e.g.* skin, joints, enthesis...). Hence, central limitations may be task dependent (18) and further studies regarding this aspect in FMS are required (49).

Maximal cycling test

Our results showed that $\text{VO}_{2,\text{max}}$ and maximum workload are reduced in FMS patients as previously reported (5, 6). We also showed that FMS patients achieve submaximal effort as shown by the lower percentage of maximal theoretical HR and the lower RER and blood lactate concentration at exhaustion. Submaximality of exercise testing in FMS patients has been reported in previous studies (6, 8). This submaximality is in contrast with normal VA during the quadriceps fatigue test. Larger afferent input during cycling (due to larger muscle mass recruitment and cardio-respiratory stimulation) might explain a greater involvement of central mechanisms compared to isolated quadriceps isometric contractions as discussed above.

From the current literature, it is unclear whether the physiological exercise response at submaximal intensities in FMS patients is impaired (7, 8). In the present study, FMS patients had significantly lower HR and VE at 50% and 75% of measured $\text{VO}_{2,\text{max}}$ compared to controls. However, reduced $\text{VO}_{2,\text{max}}$ and the issue of submaximality as discussed above may explain these results and comparisons of physiological responses at percentages of measured $\text{VO}_{2,\text{max}}$ may lead to erroneous conclusions. Thus, we expressed submaximal physiological responses as a percentage of predicted $\text{VO}_{2,\text{max}}$, *i.e.* the individual theoretical maximal exercise performance for age and body mass (36). In this case, HR and VE at 50% and 75% of predicted $\text{VO}_{2,\text{max}}$ were no longer different between FMS patients and controls (Table 3), indicating that altered physiological responses in FMS patients previously described at percentages of measured $\text{VO}_{2,\text{max}}$ were mostly due to exercise submaximality. Nevertheless, the larger HR/ VO_2 slope and larger RER at 75% of predicted $\text{VO}_{2,\text{max}}$ in FMS patients still suggests some impairments of the physiological responses at submaximal intensities. From the individual HR/ VO_2 slopes, we extrapolate the $\text{VO}_{2,\text{max}}$ that FMS patients would display if they would have reached their maximal theoretical HR (*i.e.* 177 ± 6 bpm, similar to maximal HR in controls; $P = 0.24$). Figure 2A showed that the extrapolated $\text{VO}_{2,\text{max}}$ is still lower than $\text{VO}_{2,\text{max}}$ measured in controls (28.6 ± 8.8 versus 36.1 ± 7.1 ml.min⁻¹.kg⁻¹; $P < 0.05$). Hence, we proposed that the reduced $\text{VO}_{2,\text{max}}$ measured in FMS patients compared to controls is the consequence of i) exercise submaximality (*e.g.* due to increased pain perception (8), see below) and ii) metabolic impairments (44). The significant correlation between $\text{VO}_{2,\text{max}}$ and the percentage reduction in evoked muscular responses during the quadriceps fatigue test (Fig. 3A)

supports the involvement of increased quadriceps fatigability in the reduced exercise capacity of FMS patients.

Contrary to HR and VE, RPE in FMS patients i) was similar at 50% and 75% of measured $\text{VO}_{2,\text{max}}$ and higher at 50% and 75% of predicted $\text{VO}_{2,\text{max}}$ and ii) was similar at exhaustion compared to controls. The greater increase in RPE and premature maximal RPE achievement in FMS patients appeared to be a key mechanism leading to lower maximal exercise capacity. At least part of the enhanced RPE in FMS patients may be due to greater impairment in quadriceps contractility (Fig. 3B) that might increase muscle afferent input (9, 10). No relationship could be observed between symptoms reported in questionnaires and neuromuscular assessments or exercise capacity as previously reported (6, 15). Multifactorial components of FMS as well as inter-individual heterogeneity might explain these results.

Limitations

It is always challenging to pair control subjects with FMS patients (6). We choose to pair patients and controls for age, BMI and to include sedentary controls in order to avoid the effect of training. Subjects had similar self-reported physical activity but we cannot exclude that the amount of spontaneous physical activity was lower in FMS patients since we did not measure objective physical activity with accelerometer for instance (4). This may explain at least part of the reduced exercise and muscle performances (8). Additionally, we choose normal weight FMS patients and those who agreed to participate to maximal exercise test and neurostimulation. This prevents us to generalize our results to the whole FMS population and larger samples are needed to confirm our results. Future studies may also focus on neuromuscular fatigue assessed with nerve stimulation following locomotor exercise (*e.g.* cycling, walking) in order to further clarify the involvement of muscle fatigability *versus* other mechanisms such as pain perception in functional limitations of FMS patients.

The present investigation showed that reduced quadriceps muscle strength in FMS patients is not due to impaired muscle activation but possibly to reduced muscle mass. Greater alteration in quadriceps contractibility in FMS patients probably contribute to enhanced perception of exertion and lowered exercise capacity. These results highlight the importance of considering neuromuscular impairments as a factor contributing to functional limitations in FMS patients and to target muscle function in the management of these patients (50).

TABLES

Table 1. Subjects characteristic and questionnaires*

	FMS	Controls	P values
Age (years)	44 ± 9	48 ± 8	0.28
BMI (kg.m ⁻²)	21.2 ± 2.5	21.6 ± 1.3	0.66
Body fat (%)	32 ± 5	32 ± 4	0.68
Pain duration (years)	6 ± 5	/	/
FIQ	55 ± 9	4 ± 3	< 0.001
VAS pain last 24h (mm)	49 ± 20	2 ± 1	< 0.001
VAS pain last week (mm)	51 ± 18	4 ± 2	< 0.001
FSS	49 ± 16	22 ± 12	< 0.001
PCS	25 ± 9	/	/
Physical activity	18 ± 7	22 ± 5	0.15
SF-36 total	45 ± 10	88 ± 6	< 0.001
SF-36 physical	38 ± 10	90 ± 6	< 0.001
SF-36 psychological	52 ± 11	86 ± 8	< 0.001

* Values are means ± SD; FMS, fibromyalgia syndrome patients; FIQ, Fibromyalgia impact questionnaire; VAS, visual analog scale; FSS, fatigue severity scale; PCS, Pain Catastrophizing Scale; Physical activity, habitual physical activity assessed by the Ricci-Gagnon questionnaire; SF-36, short-form health survey with 36 items; SF-36 total, total SF-36 score; SF-36 physical, sub-score regarding physical limitations; SF-36 psychological, sub-score regarding psychological limitations.

Table 2. Quadriceps strength and voluntary activation in FMS patients and controls*

	FMS	Controls	P values
MVC (Nm)	102 ± 18	120 ± 24	< 0.05
DB ₁₀₀ (Nm)	51 ± 8	59 ± 11	< 0.05
Tw _p (Nm)	35 ± 6	40 ± 7	< 0.05
Quadriceps volume (cm ³)	539 ± 93	650 ± 109	< 0.05
DB _{10:100}	0.95 ± 0.07	0.90 ± 0.07	0.11
MVC/volume (Nm.cm ⁻³)	0.195 ± 0.043	0.185 ± 0.043	0.66
DB ₁₀₀ /volume (Nm.cm ⁻³)	0.098 ± 0.028	0.094 ± 0.028	0.78
Tw _p /volume (Nm.cm ⁻³)	0.068 ± 0.020	0.063 ± 0.019	0.62
VA (%)	93.5 ± 3.0	93.1 ± 3.4	0.74

* Values are means ± SD; FMS, fibromyalgia syndrome patients; MVC, maximum voluntary contraction; Db100, peak potentiated 100 Hz doublet; Twp, peak potentiated single twitch; DB_{10:100}, ratio of the peak potentiated doublets at 10 over 100 Hz; VA, voluntary activation level.

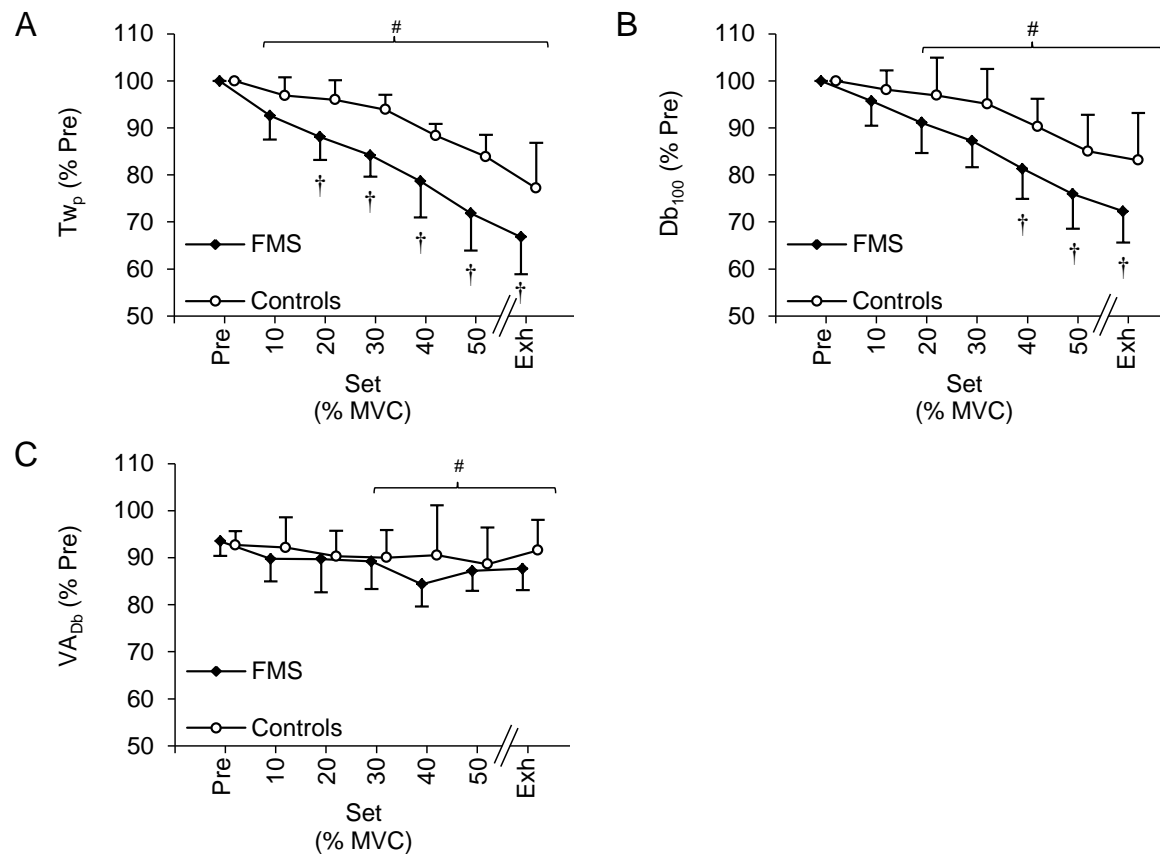
Table 3. Whole body exercise responses in FMS patients and controls*

		50 % VO _{2,max}		75% VO _{2,max}		100% VO _{2,max}
		Measured	Predicted	Measured	Predicted	Measured
VO ₂	FMS	11.4 ± 1.3 ††	13.1 ± 1.3	17.1 ± 2.1 ††	19.6 ± 2.3	23.7 ± 2.7 ††
(ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	Controls	17.5 ± 3.6	13.1 ± 2.1	26.1 ± 5.0	20.3 ± 3.7	36.1 ± 6.3
	FMS	0.89 ± 0.10	0.91 ± 0.10	1.01 ± 0.11	1.06 ± 0.13†	1.12 ± 0.13†
RER	Controls	0.90 ± 0.06	0.88 ± 0.15	1.04 ± 0.08	0.96 ± 0.10	1.22 ± 0.05
	FMS	100 ± 16 †	107±19	126 ± 23 †	139 ± 25	152 ± 20 ††
HR (bpm)	Controls	116 ± 14	107 ± 15	148 ± 15	130 ± 23	172 ± 10
	FMS	19 ± 3 ††	22 ± 5	31 ± 6 ††	37 ± 6	52 ± 15 ††
VE (l.min ⁻¹)	Controls	27 ± 6	21 ± 5	45 ± 11	34 ± 11	80 ± 16
	FMS	2.2 ± 2.5	2.7±2.1 †	5.5 ± 1.4	7.4 ± 1.8 ††	8.7 ± 1.1
RPE (points)	Controls	1.6 ± 0.8	0.7±1.1	4.6 ± 1.6	2.9 ± 2.6	8.2 ± 1.8

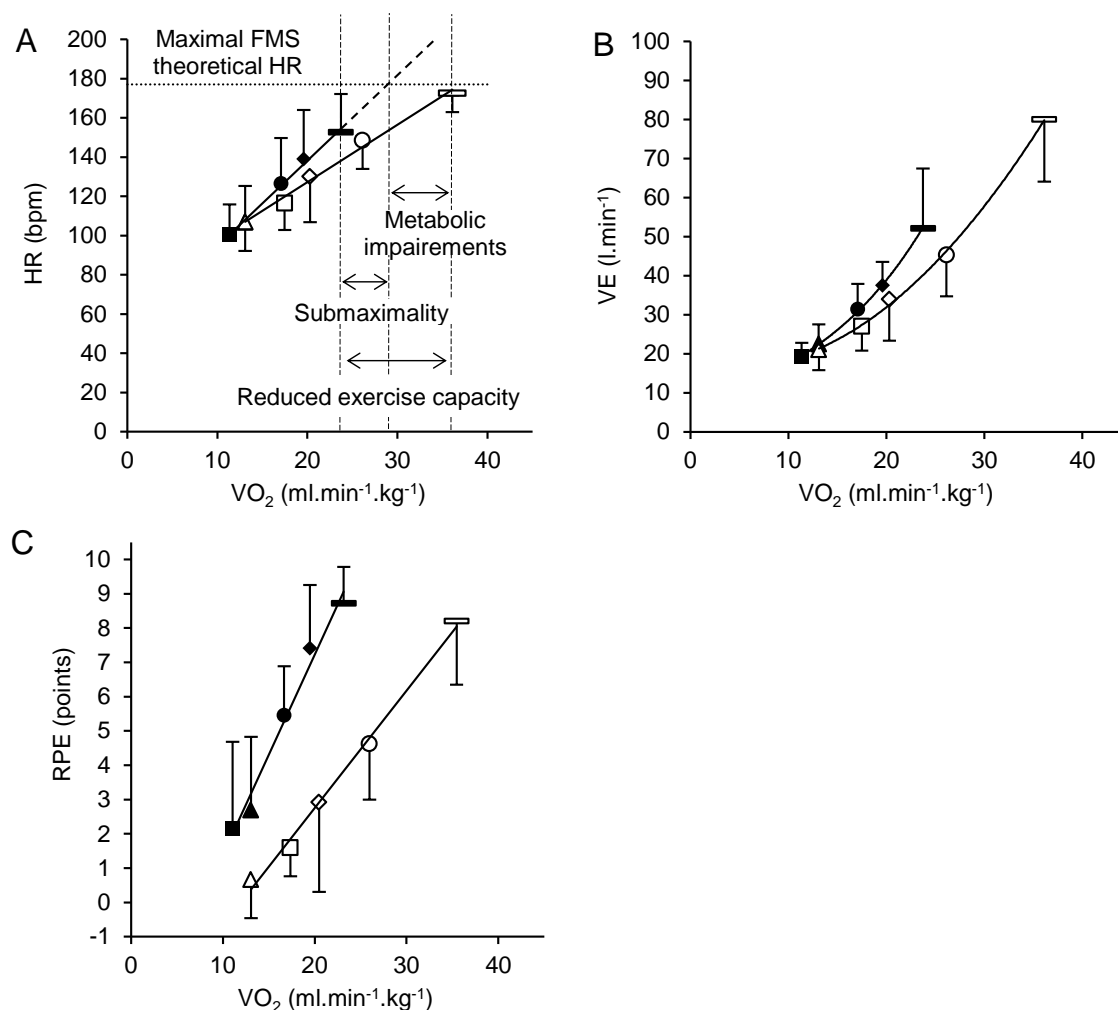
* Values are means ± SD; FMS, fibromyalgia syndrome patients; VO₂, oxygen consumption; VO_{2,max}, maximal VO₂; RER, respiratory exchange ratio; HR, heart rate; VE, minute ventilation; RPE, rate of perceived exertion; † significant difference between FMS and controls († P<0.05, †† P<0.01).

FIGURES

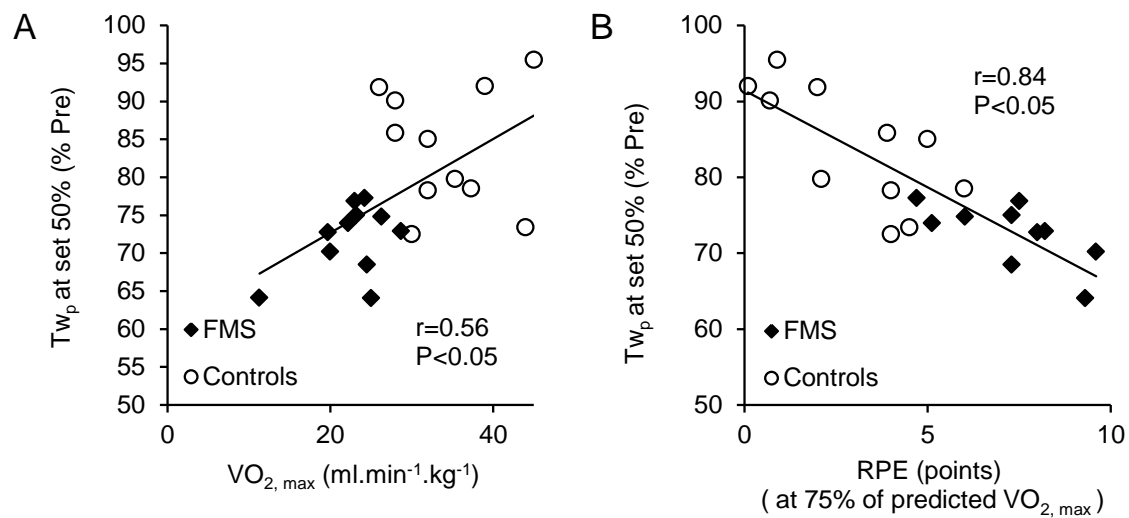
Figure 1



Evoked quadriceps strength and voluntary activation during the quadriceps fatigue test in fibromyalgia syndrome patients (FMS) and controls. Panel A: Tw_p, potentiated peak twitch. Panel B: Db₁₀₀, potentiated peak 100 Hz doublets. Panel C: VA_{Db}, voluntary activation level. Pre, initial measurement; 10-50, measurements after sets of 10 contractions corresponding to 10-50% of maximal voluntary contraction (MVC); Exh, measurement immediately after exhaustion. #significantly different from Pre ($P < 0.05$); †significant difference between FMS and Controls ($P < 0.05$).

Figure 2

Cycling exercise response in fibromyalgia syndrome patients (FMS, black symbols) and controls (white symbols). Panel A: heart rate (HR) as a function of oxygen consumption (VO₂); Panel B: minute ventilation (VE) as a function of VO₂; Panel C: rate of perceived exertion (RPE) as a function of VO₂. Squares, value at 50% of maximum VO_{2,max}; Triangles, value at 50% of maximum VO_{2,max}; Circles, value at 75% of maximum VO_{2,max}; Diamonds, value at 100% of maximum measured VO_{2,max}. The linear HR-VO₂ relationship was extrapolated in FMS patients to maximal theoretical HR, providing a theoretical quantification of exercise submaximality and metabolic impairments as factors responsible for reduced VO_{2,max} in FMS patients compared to controls (see text for further details).

Figure 3

Linear regression between reduction in potentiated twitch (Twp) at set 50% during the quadriceps fatigue test and maximum oxygen consumption during the cycling test (Panel A) and the rate of perceived exertion (RPE) at 75% of predicted $VO_{2,max}$ (Panel B) in fibromyalgia syndrome patients (FMS) and controls. One FMS patient has been excluded from these analysis because she did not reach 75% of predicted $VO_{2,max}$.

REFERENCES

1. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):600-10.
2. Turk DC, Robinson JP, Burwinkle T. Prevalence of fear of pain and activity in patients with fibromyalgia syndrome. *J Pain*. 2004;5(9):483-90.
3. Kop WJ, Lyden A, Berlin AA, Ambrose K, Olsen C, Gracely RH, et al. Ambulatory monitoring of physical activity and symptoms in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005;52(1):296-303.
4. McLoughlin MJ, Colbert LH, Stegner AJ, Cook DB. Are women with fibromyalgia less physically active than healthy women? *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(5):905-12.
5. Bennett RM, Clark SR, Goldberg L, Nelson D, Bonafede RP, Porter J, et al. Aerobic fitness in patients with fibrositis. A controlled study of respiratory gas exchange and 133xenon clearance from exercising muscle. *Arthritis Rheum*. 1989;32(4):454-60.
6. Valim V, Oliveira LM, Suda AL, Silva LE, Faro M, Neto TL, et al. Peak oxygen uptake and ventilatory anaerobic threshold in fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2002;29(2):353-7.
7. Valkeinen H, Hakkinen A, Alen M, Hannonen P, Kukkonen-Harjula K, Hakkinen K. Physical fitness in postmenopausal women with fibromyalgia. *Int J Sports Med*. 2008;29(5):408-13.
8. Cook DB, Nagelkirk PR, Poluri A, Mores J, Natelson BH. The influence of aerobic fitness and fibromyalgia on cardiorespiratory and perceptual responses to exercise in patients with chronic fatigue syndrome. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3351-62.
9. Yokoyama T, Lisi TL, Moore SA, Sluka KA. Muscle fatigue increases the probability of developing hyperalgesia in mice. *J Pain*. 2007;8(9):692-9.
10. Staud R, Nagel S, Robinson ME, Price DD. Enhanced central pain processing of fibromyalgia patients is maintained by muscle afferent input: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain*. 2009;145(1-2):96-104.
11. Mengshoel AM, Jokstad K, Bjerkehoel F. Associations between walking time, quadriceps muscle strength and cardiovascular capacity in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2004;23(4):299-305.
12. Opasich C, Ambrosino N, Felicetti G, Aquilani R, Pasini E, Bergitto D, et al. Heart failure-related myopathy. Clinical and pathophysiological insights. *Eur Heart J*. 1999;20(16):1191-200.

-
13. Saey D, Debigare R, LeBlanc P, Mador MJ, Cote CH, Jobin J, et al. Contractile leg fatigue after cycle exercise: a factor limiting exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(4):425-30.
 14. Maquet D, Croisier JL, Renard C, Crielaard JM. Muscle performance in patients with fibromyalgia. *Joint Bone Spine*. 2002;69(3):293-9.
 15. Henriksen M, Lund H, Christensen R, Jespersen A, Dreyer L, Bennett RM, et al. Relationships between the fibromyalgia impact questionnaire, tender point count, and muscle strength in female patients with fibromyalgia: a cohort study. *Arthritis Rheum*. 2009;61(6):732-9.
 16. Goes SM, Leite N, Shay BL, Homann D, Stefanello JM, Rodacki AL. Functional capacity, muscle strength and falls in women with fibromyalgia. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2012.
 17. Carbonell-Baeza A, Aparicio VA, Sjostrom M, Ruiz JR, Delgado-Fernandez M. Pain and functional capacity in female fibromyalgia patients. *Pain Med*. 2011;12(11):1667-75.
 18. Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev*. 2001;81(4):1725-89.
 19. Jacobsen S, Wildschiodtz G, Danneskiold-Samsoe B. Isokinetic and isometric muscle strength combined with transcutaneous electrical muscle stimulation in primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1991;18(9):1390-3.
 20. Norregaard J, Bulow PM, Danneskiold-Samsoe B. Muscle strength, voluntary activation, twitch properties, and endurance in patients with fibromyalgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(9):1106-11.
 21. Verges S, Maffiuletti NA, Kerherve H, Decorte N, Wuyam B, Millet GY. Comparison of electrical and magnetic stimulations to assess quadriceps muscle function. *J Appl Physiol*. 2009;106(2):701-10.
 22. Han TR, Shin HI, Kim IS. Magnetic stimulation of the quadriceps femoris muscle: comparison of pain with electrical stimulation. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 2006;85(7):593-9.
 23. Szecsi J, Gotz S, Pollmann W, Straube A. Force-pain relationship in functional magnetic and electrical stimulation of subjects with paresis and preserved sensation. *Clin Neurophysiol*. 2010;121(9):1589-97.
 24. Wolfe F, Hauser W. Fibromyalgia diagnosis and diagnostic criteria. *Annals of medicine*. 2011;43(7):495-502.
 25. Tomazin K, Verges S, Decorte N, Oulerich A, Maffiuletti NA, Millet GY. Fat tissue alters quadriceps response to femoral nerve magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2011;122(4):842-7.
-

-
26. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr.* 1974;32(1):77-97.
 27. Jones PR, Pearson J. Anthropometric determination of leg fat and muscle plus bone volumes in young male and female adults. *J Physiol.* 1969;204(2):63P-6P.
 28. Pavy B, Tisseau A, Caillon M. Le patient coronarien six mois après la réadaptation cardiaque : recherche sur l'évaluation de la réadaptation (étude RER). *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie.* 2011;60(5):252-8.
 29. Perrot S, Dumont D, Guillemin F, Pouchot J, Coste J. Quality of life in women with fibromyalgia syndrome: validation of the QIF, the French version of the fibromyalgia impact questionnaire. *J Rheumatol.* 2003;30(5):1054-9.
 30. Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J, Apolone G, Bucquet D, Bullinger M, et al. International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 1992;1(5):349-51.
 31. Osman A, Barrios FX, Gutierrez PM, Kopper BA, Merrifield T, Grittmann L. The Pain Catastrophizing Scale: further psychometric evaluation with adult samples. *Journal of behavioral medicine.* 2000;23(4):351-65.
 32. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122(2):191-225.
 33. Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, Chaitman BL, Fleg JL, Fletcher B, et al. AHA Science Advisory. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine. *Circulation.* 2000;101(7):828-33.
 34. Place N, Maffiuletti NA, Martin A, Lepers R. Assessment of the reliability of central and peripheral fatigue after sustained maximal voluntary contraction of the quadriceps muscle. *Muscle Nerve.* 2007;35(4):486-95.
 35. Kufel TJ, Pineda LA, Mador MJ. Comparison of potentiated and unpotentiated twitches as an index of muscle fatigue. *Muscle Nerve.* 2002;25(3):438-44.
 36. Wasserman K. Principles of Exercise Testing and Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
 37. Amann M, Romer LM, Subudhi AW, Pegelow DF, Dempsey JA. Severity of arterial hypoxaemia affects the relative contributions of peripheral muscle fatigue to exercise performance in healthy humans. *J Physiol.* 2007;581(Pt 1):389-403.
-

38. Decorte N, Lafaix PA, Millet GY, Wuyam B, Verges S. Central and peripheral fatigue kinetics during exhaustive constant-load cycling. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2012;22(3):381-91.
39. Gagnon P, Saey D, Vivodtzev I, Laviolette L, Mainguy V, Milot J, et al. Impact of preinduced quadriceps fatigue on exercise response in chronic obstructive pulmonary disease and healthy subjects. *J Appl Physiol*. 2009;107(3):832-40.
40. Saey D, Michaud A, Couillard A, Cote CH, Mador MJ, LeBlanc P, et al. Contractile fatigue, muscle morphometry, and blood lactate in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(10):1109-15.
41. Romer LM, Haverkamp HC, Amann M, Lovering AT, Pegelow DF, Dempsey JA. Effect of acute severe hypoxia on peripheral fatigue and endurance capacity in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292(1):R598-606.
42. Yunus MB, Kalyan-Raman UP, Masi AT, Aldag JC. Electron microscopic studies of muscle biopsy in primary fibromyalgia syndrome: a controlled and blinded study. *J Rheumatol*. 1989;16(1):97-101.
43. Lindh M, Johansson G, Hedberg M, Henning GB, Grimby G. Muscle fiber characteristics, capillaries and enzymes in patients with fibromyalgia and controls. *Scand J Rheumatol*. 1995;24(1):34-7.
44. Park JH, Phothimat P, Oates CT, Hernanz-Schulman M, Olsen NJ. Use of P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect metabolic abnormalities in muscles of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1998;41(3):406-13.
45. Giske L, Vollestad NK, Mengshoel AM, Jensen J, Knardahl S, Roe C. Attenuated adrenergic responses to exercise in women with fibromyalgia-a controlled study. *Eur J Pain*. 2008;12(3):351-60.
46. Decorte N, Lafaix PA, Millet GY, Wuyam B, Verges S. Central and peripheral fatigue kinetics during exhaustive constant-load cycling. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2010.
47. Hakkinen A, Hakkinen K, Hannonen P, Alen M. Force production capacity and acute neuromuscular responses to fatiguing loading in women with fibromyalgia are not different from those of healthy women. *J Rheumatol*. 2000;27(5):1277-82.
48. Miller TA, Allen GM, Gandevia SC. Muscle force, perceived effort, and voluntary activation of the elbow flexors assessed with sensitive twitch interpolation in fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1996;23(9):1621-7.
49. Mhalla A, de Andrade DC, Baudic S, Perrot S, Bouhassira D. Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain*. 2010;149(3):495-500.

50. Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Peloso PM, Barber KA. Exercise for fibromyalgia: a systematic review. *J Rheumatol*. 2008;35(6):1130-44.

3.5 Etude V : Fatigue des muscles respiratoires et du quadriceps chez le patient BPCO

Au cours de la revue de la littérature, nous avons fait état de l'importance de la dysfonction neuromusculaire périphérique sur les capacités fonctionnelles et le pronostic des patients porteurs d'une BPCO. Nous avons également évoqué les adaptations induites par les altérations de la ventilation et de l'hématose au niveau des muscles respiratoires ([Saey et al., 2005](#); [Guenette et al., 2012](#)). La contribution relative de ces facteurs dans les limitations de la tolérance à l'effort de ces patients reste controversée ([O'Donnell and Webb, 2008](#)). Certaines données récentes montrent que les altérations de la fonction pulmonaire, incluant la fatigue des muscles respiratoires, impactent de façon importante sur les phénomènes de fatigue des muscles locomoteurs ([Amann et al., 2010](#)).

Le but de cette étude était d'évaluer la force des muscles inspiratoires, expiratoires et du quadriceps et la fatigue contractile induite dans ces groupes musculaires par une EFX à charge constante à haute intensité. Nous avons également étudié les relations de ces phénomènes de fatigue entre eux et avec les altérations de la mécanique ventilatoire et les symptômes perçus.

Treize patients BPCO GOLD II-III (âge = 64 ± 6 ans; indice de masse corporelle = 26.7 ± 4.2 kg.m⁻²) ont réalisé une EFX à charge constante à 80% de leur puissance maximale aérobie. Avant l'exercice et à épuisement, des réponses musculaires du quadriceps (Q_{tw}) du diaphragme ($P_{di,tw}$) et des abdominaux ($P_{ga,tw}$) ont été respectivement évoquées par stimulation fémorale, cervicale et thoracique. Les modifications des volumes pulmonaires opérationnels ont été mesurées par des mesures répétées de la capacité inspiratoire. La dyspnée et l'inconfort dans les jambes ont également été évalués.

A épuisement, des réductions significatives de Q_{tw} ($-35 \pm 14\%$, réduction $>15\%$ observée chez 12 patients), de $P_{di,tw}$ ($-23 \pm 15\%$, réduction $>15\%$ chez 8 patients) ont été observées mais pas de $P_{ga,tw}$ ($-6 \pm 9\%$, réduction $>15\%$ chez 3 patients). Les pourcentages de réduction de Q_{tw} et $P_{di,tw}$ étaient proportionnelles ($r=0.64$; $P<0.05$). Les pourcentages de réduction de $P_{di,tw}$ et de $P_{ga,tw}$ étaient corrélés à la diminution de la capacité inspiratoire à épuisement ($r=-0.56$; $P<0.05$ and $r=-0.57$, respectivement; $P<0.05$) mais pas avec les symptômes.

Un exercice à haute intensité induit une fatigue du quadriceps, du diaphragme et façon moins fréquente, une fatigue des abdominaux. Il est probable que les conditions mécaniques défavorables associées à l'hyperinflation dynamique limitent le développement d'une fatigue du diaphragme et des abdominaux pendant l'exercice chez le patient BPCO.

Ce travail a fait l'objet d'un article soumis pour publication dans l' *European Respiratory Journal* intitulé « *Quadriceps and respiratory muscle fatigue following exhaustive cycling in COPD patients* ».

QUADRICEPS AND RESPIRATORY MUSCLE FATIGUE FOLLOWING EXHAUSTIVE CYCLING IN COPD PATIENTS

BACHASSON Damien^{a,b}, WUYAM Bernard^{a,b,c}, PEPIN Jean-Louis^{a,b,c}, TAMISIER
Renaud^{a,b,c}, LEVY Patrick^{a,b,c}, VERGES Samuel^{a,b}

^a Université Joseph Fourier, Laboratoire HP2, Grenoble, France.

^b INSERM, U1042, Grenoble, France.

^c CHU de Grenoble, Pole Locomotion, Rééducation & Physiologie, Clinique
Physiologie, Sommeil et Exercice, Grenoble, France.

✉ Corresponding author:

Dr VERGES Samuel

Laboratoire HP2 (INSERM U 1042), UF Recherche sur l'Exercice, Hôpital Sud

Avenue Kimberley

38 434 Echirolles, France

Tel: +33 4 76 76 68 60; Fax: +33 4 76 76 89 21

Email: sverges@chu-grenoble.fr

ABSTRACT

We evaluated respiratory muscles and quadriceps contractile fatigue, symptoms and dynamic hyperinflation induced by exercise in COPD patients.

Thirteen GOLD II-III COPD patients (age = 64 ± 6 yr; BMI = 26.7 ± 4.2 kg.m⁻²) performed constant load cycling at 80% of maximal workload. Before exercise and at exhaustion, twitch quadriceps strength (Q_{tw}), transdiaphragmatic ($P_{di,tw}$) and gastric ($P_{ga,tw}$) pressures were evoked by femoral nerve, cervical and thoracic magnetic stimulation, respectively. Changes in operational lung volumes during exercise were assessed *via* repetitive inspiratory capacity (IC) measurements. Dyspnoea and leg discomfort were measured on visual analog scale.

At exhaustion, Q_{tw} ($-35 \pm 14\%$, >15% reduction observed in 12 patients) and $P_{di,tw}$ ($-23 \pm 15\%$, >15% reduction in 8 patients) were significantly reduced ($P < 0.05$) but not $P_{ga,tw}$ ($-6 \pm 9\%$, >15% reduction in 3 patients). Percentage reductions in Q_{tw} and $P_{di,tw}$ were proportional ($r = 0.64$; $P < 0.05$). Percentage reductions in $P_{di,tw}$ and $P_{ga,tw}$ negatively correlated with the reduction in IC at exhaustion ($r = -0.56$; $P < 0.05$ and $r = -0.57$, respectively; $P < 0.05$) but not with symptoms. High-intensity exercise induces quadriceps, diaphragm and less frequently abdominal contractile fatigue in COPD patients. The rise in end expiratory lung volume and diaphragm flattening associated with dynamic hyperinflation may limit the development of diaphragm and abdominal muscle fatigue in COPD.

Keywords: Abdominal muscle; chronic obstructive pulmonary disease; diaphragm; dynamic hyperinflation; dyspnea; leg discomfort; magnetic stimulation.

INTRODUCTION

Dyspnea but also leg discomfort are described by patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as the primary factors responsible for exercise limitation. Pathophysiologic mechanisms involved in this limitation seem to combine abnormal ventilatory mechanics, impaired O₂ transport and skeletal muscle dysfunction [1, 2]. Their relative contribution to exercise intolerance remains extensively debated [3].

In peripheral locomotor muscle, intrinsic muscle alterations (*e.g.* fiber type shift toward type II/IIX, reduced oxidative enzyme activities) contribute to higher exercise-induced contractile fatigue in patients with COPD [2, 4]. Enhanced quadriceps fatigability appeared to be present in patients even with preserved strength [4] and may occur in all [5, 6] or only a fraction [2] of patients. Enhanced leg discomfort during exercise may be related to impaired quadriceps contractility [2, 5]. Butcher et al. [7] recently showed that patients with larger level of hyperinflation may exhibit less quadriceps fatigue, suggesting a relationship between respiratory muscle work and locomotor muscle fatigue [5].

In healthy subjects, inspiratory and expiratory muscle contractile fatigue develops during exercise [8, 9] and can limit performance [10, 11]. In COPD, increased work of breathing results in diaphragm remodeling toward a more fatigue-resistant phenotype and hyperinflation induces structural adaptation to deal with unfavorable strength-length relationship [12]. Despite these adaptations, diaphragm from COPD patients exhibits impaired contractility [13] and is more likely to develop injuries with exertion [14]. However, objective diaphragm fatigue has not been consistently reported following exhaustive exercise, although some patients may exhibit significant amount of fatigue [15-17]. Concerning expiratory muscles, it is not clear whether weakness is present [18] or absent [19] in COPD patients. Only one study [16] investigated expiratory muscle fatigue following maximal exercise and reported a significant reduction in abdominal muscle contractility. While dyspnea and mechanical ventilatory constraint appear to be related [1], no data exist concerning the relationship between respiratory muscle fatigue and dyspnea during exercise.

Hence, the presence of locomotor and respiratory muscle fatigue during exhaustive exercise in COPD patients and their relationship with dynamic hyperinflation and

symptoms remain be further clarified. Accordingly, we evaluated quadriceps, diaphragm and abdominal muscle fatigue induced by constant load cycling using non-volitional strength assessments *via* magnetic neurostimulation [20, 21]. We hypothesized that i) the amount of dynamic hyperinflation during exercise would impact on respiratory muscle fatigue, and ii) patients with significant amount of muscle fatigue would report the greatest level of dyspnea (patients with respiratory muscle fatigue) or leg discomfort (patients with quadriceps fatigue).

METHODS

Patients

Nineteen patients with COPD (GOLD II-III) were included and gave written informed consent. All patients had stopped smoking and were free from cardiovascular, musculoskeletal or neurological diseases. None of the patients had severe exacerbation during the 6 months before the study. All patients were taking bronchodilators and did not modify their treatments during the study. The study was conducted according to the Declaration of Helsinki with approval from the local Ethics Committee.

Protocol

At screening, spirometry and lung volumes measured according to standard guidelines. On a first visit, patients performed a maximal incremental exercise test on a computer-controlled electrically braked cycle ergometer (Ergometrics 800, Ergoline, Bitz, Germany) with breath-by-breath gas analysis and electrocardiogram (Medisoft, Dinant, Belgium) to determine peak workload capacity (W_{peak}) and O_2 consumption ($VO_{2,\text{peak}}$). Initial workload was 20 W followed by 2-min increments of 10 W until exhaustion. A fingertip blood sample was obtained 3 min after exhaustion and analyzed for lactate concentration (NOVA+, Nova Biomedical Corporation, Waltham MA, USA).

On a second visit (at least 48 h after the first visit and at the latest one week after), subjects performed a constant-load cycling test at 80% of W_{peak} until exhaustion after a 2-min warm-up at 20 W. Dyspnoea and leg discomfort were assessed each min with a standard

100 mm visual analog scale. Voluntary inspiratory capacity (IC), end-expiratory (EELV) and end-expiratory lung volume (EILV), minute ventilation and tidal volume (V_T) were measured at rest before cycling and each minute during exercise in order to assess dynamic hyperinflation [1]. At each time point, patients performed two IC manoeuvres and the highest value was used for analysis. Before the test (Pre) and immediately after exhaustion (Exh), non-volitional quadriceps and respiratory muscles strength assessments were performed (see below). Data are presented as 30 second averages or the nearest IC measurement corresponding to Pre, 5 min after the start of exercise and immediately before exhaustion.

Neuromuscular function

Quadriceps. Voluntary strength and mechanical evoked responses to femoral nerve magnetic stimulation (FNMS) was measured as described elsewhere [20]. The right knee was flexed at 90° and the hip angle was 130° for proper access to the femoral triangle during FNMS. Voluntary strength and FNMS-evoked mechanical responses were measured with an inextensible strap connected to a strain gauge (SBB 200kg Tempo Technologies, Taipei, Taiwan). FNMS was performed with a 45-mm figure-eight coil powered by a Magstim 200 stimulator (Magstim, Whitland, United Kingdom). Single (twitch) stimulations were performed at maximum stimulator output. Optimal stimulation site allowing maximal quadriceps twitch (Q_{tw}) strength was determined and marked on the skin. Patients performed three 5-s maximal voluntary contractions (MVC) with 30 s of rest between each MVC allowing full muscle potentiation [23] prior to a series of six stimulations. After three stimulations, another 5-s MVC was performed to prevent depotentiation. The average amplitude (baseline to peak) of all twitches was calculated. Immediately after exercise (Exh), the same procedure was repeated. The procedure for Q_{tw} measurement before and after exercise took 4 to 5 min.

Respiratory muscles. Cervical and thoracic magnetic stimulations were performed using a circular 90-mm coil powered by a Magstim 200 stimulator (MagStim) as previously described [21]. Oesophageal (P_{oes}) and gastric (P_{ga}) pressures were measured by 10-cm balloon catheters, connected separately to differential pressure transducers (model DP45-30; Validyne, Northridge, CA). Transdiaphragmatic pressure (P_{di}) was obtained by online subtraction of P_{oes} from P_{ga} . Cervical magnetic stimulation of the phrenic nerves was

performed while subjects were seated comfortably in a chair with the center of the coil positioned at the seventh cervical vertebra [24]. Thoracic stimulation of the nerve roots innervating abdominal muscles was performed with the center of the coil positioned at the intervertebral level T10 [21]. The best spot allowing the maximal twitch pressures ($P_{di,tw}$ during cervical stimulation and $P_{ga,tw}$ during thoracic stimulation) was determined with minor adjustments and then marked on the skin. The order of cervical and thoracic stimulations was randomized between subjects but was the same at Pre and at Exh for a given subject. To avoid the confounding effect of potentiation [25], subjects performed three 5-s maximal inspiratory efforts from functional residual capacity (FRC, for cervical stimulation) or three 5-s maximal expiratory efforts from total lung capacity (TLC, for thoracic stimulation) against a closed airway prior to a series of six stimulations. After three stimulations, another 5-s maximal voluntary contraction was performed. All stimuli were delivered at FRC, with the airway occluded. To ensure the same lung volume at all times before and after exercise, the experimenter checked that for each subject, pre-stimulation P_{oes} ranged at the same level immediately before each stimulation. Recordings that showed changes in pre-stimulation P_{oes} were rejected post hoc. For data analysis, the average amplitude (baseline to peak) of all remaining twitches (at each stimulation site) was calculated. $P_{oes,tw}/P_{ga,tw}$ ratio during cervical stimulation was calculated as an index of extra-diaphragmatic inspiratory muscle fatigue [24]. The procedure for $P_{di,tw}$ and $P_{ga,tw}$ measurements took 5 to 6 min. It was performed immediately after Q_{tw} measurement to allow some reduction in ventilation and dyspnoea after Exh. Strength and pressure signals were digitized (Powerlab, ADInstruments, Sydney, Australia) and recorded simultaneously on a computer (Labchart; ADInstruments; sampling frequency: 2 kHz). A >15% fall in evoked muscular responses ($P_{di,tw}$, $P_{ga,tw}$ or Q_{tw}) was used as a threshold indicating significant amount of fatigue [2, 17].

Statistical Analysis

All descriptive statistics presented are mean values \pm SD. Normal distribution and homogeneity of variances analysis were confirmed using the Kolmogorov-Smirnov and Skewness test, respectively. The alpha level was set at 0.05 for all tests. Paired t-tests were conducted to compare values at Pre and at Exh. To compare changes in variables during the constant-load exercise bout, we used one-way repeated measures ANOVA and t-tests with Bonferroni's correction for post-hoc analysis. Pearson's correlations were used to

determine relationship between variables. Statistical analysis was performed with a statistical software package (NCSS, Kaysville, Utah USA).

RESULTS

Patients. Among the nineteen patients enrolled in this study, six patients were not considered for analysis because of i) inability to tolerate balloon catheters (n=3), ii) methodological issues regarding balloons catheters (technical problem or inability to stimulate at FRC at Exh, n=3). The main characteristics and resting arterial blood gases of the remaining thirteen patients (ten men and three women) are shown in Table 1. Data from the incremental cycling test are shown in Table 2.

Cardiorespiratory responses to constant-load cycling. Exercise duration was 10.4 ± 5.5 min and the intensity was 76 ± 13 W. During the last 30 s of exercise, VO_2 reached 18 ± 3 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ($99 \pm 17\%$ of $\text{VO}_{2,\text{peak}}$), minute ventilation reached 58 ± 12 $\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$ ($107 \pm 20\%$ of maximum voluntary ventilation) and heart rate reached 133 ± 20 bpm ($93 \pm 13\%$ of maximal heart rate during the incremental test). At Exh, SpO_2 was $94.3 \pm 4.2\%$ and no patient had SpO_2 below 85%. Changes in IC, V_T , EELV and EILV during exercise are shown in Figure 1. From rest to Exh, IC decrease by $19 \pm 10\%$ of predicted value and EELV increased (rising from 5.02 ± 0.84 l to 5.38 ± 1.00 l) in all patients but two. At Exh, inspiratory reserve volume was < 0.8 l ($5.5 \pm 3.6\%$ of TLC) in all subjects but two.

Exercise-induced symptoms. At Exh, four of the patients complained primarily of leg discomfort (9.2 ± 0.8 for leg discomfort *versus* 7.7 ± 0.5 for dyspnoea), three of the patients complained primarily of dyspnoea (10.0 ± 0.0 for dyspnoea *versus* 5.3 ± 2.5 for leg discomfort) and six reported similar VAS ratings for dyspnoea and leg discomfort (9.2 ± 1.1 for dyspnoea *versus* 9.4 ± 0.8 for leg discomfort).

Femoral nerve magnetic stimulation. Q_{tw} at Pre and at Exh are shown in Table 3 and in Figure 2. At Exh, Q_{tw} was significantly reduced ($-35 \pm 14\%$) and all patients but one had a reduction $> 15\%$. The percentage reduction in Q_{tw} did not correlate with the reduction in IC at Exh ($r = -0.16$; $P = 0.59$), symptoms at Exh (dyspnoea: $r = 0.20$; $P = 0.49$; leg discomfort: $r = 0.06$; $P = 0.82$) and exercise duration ($r = -0.49$; $P = 0.08$).

Cervical magnetic stimulation. $P_{di,tw}$ at Pre and at Exh is shown in Table 3 and in Figure 2. At Exh, $P_{di,tw}$ was significantly reduced ($-23 \pm 15\%$) and eight patients had a reduction $>15\%$. No significant change in P_{oes}/P_{ga} was observed. P_{oes} immediately before the stimulation was similar at Pre and at Exh ($P=0.74$). The percentage reduction in $P_{di,tw}$ was significantly smaller than the percentage reduction in Q_{tw} ($P<0.001$) but correlated with it (Figure 3 A). The percentage reduction in $P_{di,tw}$ correlated with the reduction in IC at 5 min ($r=-0.57$; $P<0.05$) and at Exh (Figure 3 B) but not with symptoms (at Exh: dyspnoea $r=0.20$; $P=0.48$; leg discomfort $r=-0.31$; $P=0.30$) and exercise duration ($r=-0.16$; $P=0.68$).

Thoracic magnetic stimulation. $P_{ga,tw}$ at Pre and at Exh are shown in Table 3 and in Figure 2. At Exh, the reduction in $P_{ga,tw}$ ($-6 \pm 9\%$) was not statistically significant. Three of the patients had a percentage reduction $>15\%$. P_{oes} immediately before the stimulation was similar at Pre and at Exh ($P=0.51$). The percentage reduction in $P_{ga,tw}$ correlated with the reduction in IC at 5 min ($r=-0.61$; $P<0.05$) and at Exh (Figure 3C) but not with the percentage reduction in $P_{di,tw}$ ($r=0.11$; $P=0.71$) and Q_{tw} ($r=0.06$; $P=0.85$), symptoms (at Exh: dyspnoea $r=0.06$; $P=0.79$; leg discomfort $r=0.08$; $P=0.82$) and exercise duration ($r=-0.16$; $P=0.58$).

DISCUSSION

Our study is the first to evaluate exercise-induced locomotor and respiratory muscle fatigue within the same group of COPD patients. Significant reductions in evoked quadriceps and diaphragm were observed in most of the patients while only few patients had reduced abdominal contractility following exhaustive cycling exercise. The reduction in IC during exercise correlated with the percentage reduction in $P_{di,tw}$ and $P_{ga,tw}$ while no correlation was observed between the amount of muscle fatigue and symptoms of dyspnoea or leg discomfort.

Quadriceps fatigue. Significant Q_{tw} reduction at Exh suggests impaired quadriceps contractility. Although we did not measure membrane excitability, we are confident that this reduction indicates contractile fatigue since alteration of nerve conduction has never been reported in COPD after cycling to exhaustion [5, 6]. The occurrence of significant amount of fatigue was higher in our and Amman et al. [5] studies (near 100%) compared to Saey et al. [2, 26] and Butcher et al. [7] (ranging from 36 to 68%). These differences may be due to methodological consideration when using magnetic stimulation (potentiation procedures, stimulation site and time delay between end of exercise and strength measurement) and/or reflect the large heterogeneity of exercise response in COPD patients. We did not observe a significant correlation between dynamic hyperinflation and quadriceps fatigue in contrast with Butcher et al. [7]. This might be explained by highly different prevalence of patients with exercise-induced fatigue between our and Butcher et al. studies and/or by the fact that patients from the latter study participated to a rehabilitation program prior to the study whereas all patients included in the present study did not. Leg discomfort did not correlate with the magnitude of quadriceps contractile fatigue whereas such a correlation has been observed in some [2, 5] but not all [26] previous works. These contrasted results probably illustrate the contribution of mechanisms other than contractile fatigue (*e.g.* central factors) in leg discomfort.

Inspiratory muscle fatigue. Significant $P_{di,tw}$ reduction at Exh suggests exercise-induced impairment in diaphragm contractility while unchanged P_{oes}/P_{ga} values indicates predominant diaphragm fatigue [24]. This $P_{di,tw}$ reduction contrasts with previous studies having reported unchanged $P_{di,tw}$ after constant-load cycling at 60-70 % W_{peak} [16, 17], incremental cycling [16] and walking [15] to exhaustion. In these studies, unpotentiated

stimulations were used and the authors made the assumption that 10 [17] or 20 [15, 16] minutes of rest would be sufficient to avoid exercise-induced twitch potentiation after exercise. We measured fully potentiated responses both before and immediately after exercise by using several MVCs immediately before stimulations to limit potential underestimation of contractile fatigue. Such potentiated twitches have been reported to be more reproducible and more sensitive to muscle fatigue [23]. This may explain, at least in part, discrepancies between our results and previous studies. Other factors may also influence the development of diaphragm fatigue during exercise in COPD such as the type and intensity of exercise and patient severity. During exercise, patients exhibit various levels of hyperinflation as previously reported [1]. Interestingly, patients with limited reduction in IC during exercise showed greater diaphragm fatigue than patients with larger reduction in IC (Fig. 3B). In patients with large hyperinflation, the diaphragm might make a limited contribution to inspiratory muscle work because of impaired pressure-generating capacity induced by diaphragm flattening [27, 28]. As a consequence, recruitment of extra diaphragmatic muscle during inspiration may be enhanced to cope with increased elastic loading [28].

The amount diaphragm fatigue appeared to be smaller than the amount of quadriceps fatigue. This result probably illustrates the striking differences between quadriceps and diaphragm phenotypes in COPD patients (*e.g.* greater aerobic capacities in diaphragm *versus* quadriceps) [29]. The ~5 min time delay between exhaustion and respiratory muscle assessment due to prior quadriceps fatigue measurement probably had a limited influence since low frequency fatigue as detected by twitches is known to remain for several minutes and hours after exercise [6, 21]. The significant correlation between the percentages reduction in Q_{tw} and $P_{di,tw}$ (Fig. 3A) may indicate i) that some common mechanisms (*e.g.* systemic inflammation or oxidative stress) underlie respiratory and locomotor muscle fatigability in COPD patients, and/or ii) a relationship between respiratory and locomotor muscle fatigue through a metaboreflex as recently suggested [5].

Abdominal muscle fatigue. $P_{ga,tw}$ at Exh was not significantly reduced during thoracic magnetic stimulation suggesting preserved abdominal muscle contractility following exhaustive cycling in COPD patients. In a previous work [16], a >10% reduction in $P_{ga,tw}$ occurred in only a fraction of patients (~ 35%) and the group mean reduction was ~7%. In the present study, about 25% of the patients had a >10% reduction in $P_{ga,tw}$ and the mean

reduction was ~6%, which is quite similar to Hopkinson et al. [16]. Comparisons of Hopkinson data with the present results or previous studies are however difficult since thoracic stimulation was performed at TLC in Hopkinson et al. *versus* FRC in all other studies. In the present work, patients with mild dynamic hyperinflation had larger reduction in $P_{ga,tw}$ (Fig. 3C). These patients may have a greater abdominal muscle recruitment to limit the rise of EELV [30] and, consequently, may be more likely to develop abdominal muscle fatigue. Hopkinson et al. [16] reported similar dynamic hyperinflation in patients with significant and non-significant abdominal muscle fatigue. However, in a recent study in patients with interstitial lung disease, more abdominal muscle fatigue was observed in patients who had greater fall in EELV during exercise [31]. Although patients with interstitial lung disease did not exhibit significant increase in EELV during exercise, these findings might support the relationship between dynamic hyperinflation and abdominal muscle fatigue. We also observed that both inspiratory and expiratory muscle fatigue do not correlate with dyspnea at exhaustion, probably illustrating the multiple factors involved in the perception of dyspnea during exercise [32].

Limitations. In our laboratory, both cervical and thoracic magnetic stimulation showed excellent within-day variability and have confirmed their ability to detect both inspiratory and expiratory muscle fatigue [21]. We did not assess the supramaximality of magnetic stimulation to limit the number of stimulations. Supramaximal stimulation has been repeatedly confirmed for phrenic nerve and thoracic nerve root [17, 21] and for femoral nerve [6, 20] magnetic stimulation in healthy subjects and COPD. To compare $P_{di,tw}$ and $P_{ga,tw}$ before and after exercise, it is critical to perform stimulation at the same lung volume. Since P_{oes} before stimulation were similar at Pre and at Exh, we are confident that reductions in $P_{di,tw}$ and $P_{ga,tw}$ were not due to differences in lung volume. Because of the heterogeneity of exercise responses in COPD patients as emphasized in the present work, further studies should include larger sample size in order to include various patient phenotypes, profiles of respiratory and locomotor muscle fatigue and ventilatory characteristics.

This study showed that patients with GOLD II-III COPD exhibit different amount of exercise-induced fatigue between respiratory muscle and locomotor muscles, with the largest amount of fatigue for the quadriceps, significant fatigue of the diaphragm and no significant change in abdominal muscle contractility at the group level. Respiratory muscle

fatigue was shown to be more important in patients with smaller amount of dynamic hyperinflation. Hence, both respiratory and quadriceps fatigue should be considered to understand the complex interplay of factors leading to exercise intolerance in COPD patients and to define individually-tailored therapies.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the patients who agreed to participate in this study, the scientific council of AGIRàdom, the SPLF and the ANTADIR for financial support. Damien Bachasson received a Ph.D. fellowship for two years from the French Muscular Dystrophy Association.

TABLES

Table 1. Patients' characteristics.

	Absolute	% Predicted
Age (years)	64 ± 6	/
BMI (kg.m⁻²)	26.7 ± 4.2	/
FVC (l)	3.03 ± 0.7	82 ± 12
FEV₁ (l.s⁻¹)	1.51 ± 0.37	52 ± 11
FEV₁/FVC (%)	50 ± 11	66 ± 14
MVV, l.min⁻¹	57 ± 17	54 ± 16
IC, l	2.6 ± 0.4	87 ± 8
IC/TLC (%)	34 ± 5	/
RV (l)	4.7 ± 0.7	201 ± 41
TLC (l)	7.7 ± 0.95	124 ± 20
TLC/RV (%)	60 ± 5	153 ± 15
PO₂, mmHg	72 ± 12	/
PCO₂, mmHg	36 ± 5	/
pH	7.43 ± 0.05	/
SpO₂, %	95.5 ± 1.7	/

Values are mean \pm SD; BMI, body mass index; FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; MVV, maximal voluntary ventilation measured in 12 s; IC, inspiratory capacity; TLC, total lung capacity; RV, residual volume.

Table 2. Results from the maximal incremental cycling test.

	Absolute	% Predicted
W_{peak} (W)	94 ± 18	60 ± 12
VO_{2,peak} (ml.min⁻¹.kg⁻¹)	19.5 ± 2.5	70 ± 12
[La]_{max} (mmol.l⁻¹)	5.8 ± 1.9	/
HR_{max} (beat.min⁻¹)	145 ± 22	94 ± 13

Values are mean ± SD; W_{peak}, peak workload; VO_{2,peak}, peak oxygen consumption; [La]_{max}, maximal blood lactate concentration; HR_{max}, maximal heart rate.

Table 3. Quadriceps and respiratory muscle responses evoked by femoral, cervical and thoracic magnetic stimulation, respectively, before (Pre) and after (Exh) exhaustive constant-load cycling.

	Pre	Exh	P value
Femoral magnetic neurostimulation			
Q_{tw} (Nm)	45.3 ± 16	30 ± 16	<0.001
Cervical magnetic neurostimulation			
P_{di,tw} (cmH₂O)	16.2 ± 5.8	12.8 ± 5.7	<0.001
P_{oes}/P_{ga}	1.27 ± 0.64	1.06 ± 0.41	0.16
Thoracic magnetic neurostimulation			
P_{ga,tw} (cmH₂O)	30.2 ± 16.7	28.3 ± 14.4	0.11

Values are mean ± SD; Q_{tw}, quadriceps twitch strength; P_{di,tw}, diaphragmatic twitch pressure; P_{oes}/P_{ga}, ratio of the oesophageal and gastric twitch pressures; P_{ga,tw}, gastric twitch pressure.

FIGURES

Figure 1. Changes in end-expiratory (EELV) and end-inspiratory (EILV) lung volumes as a percentage of total lung capacity (TLC), tidal volume (V_T) and inspiratory capacity (IC) before (Pre), 5 minutes after the start of constant-load cycling (5 min) and at exhaustion (Exh) (Panel A). Changes in IC during the same conditions (Panel B). *, significant differences from Pre ($P < 0.05$).

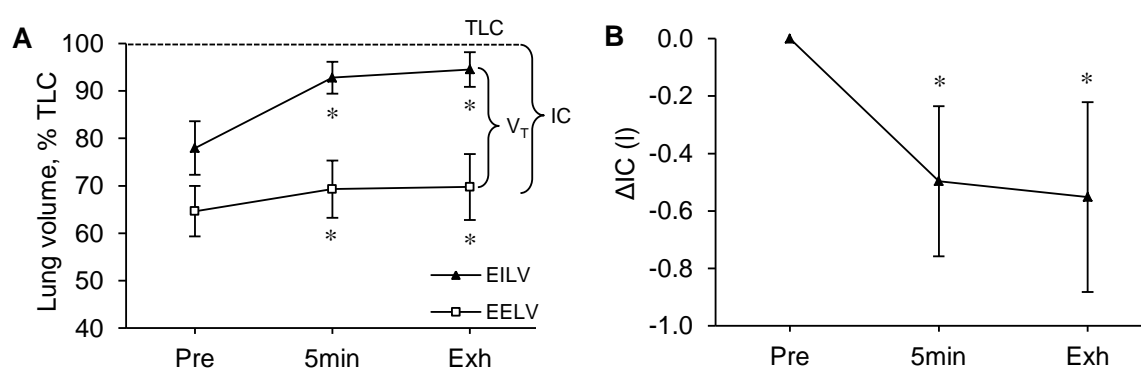


Figure 2. Individual changes in evoked quadriceps strength by femoral magnetic stimulation (Q_{tw} ; Panel A), evoked transdiaphragmatic pressure by cervical magnetic stimulation ($P_{di,tw}$; Panel B) and evoked gastric pressure by thoracic magnetic stimulation ($P_{ga,tw}$; Panel C) before (Pre) constant-load cycling and at exhaustion (Exh). The thick line indicates the group average reduction. The dotted line indicates the 15% reduction threshold for significant amount of muscle fatigue. *, significant group difference from Pre ($P < 0.05$)

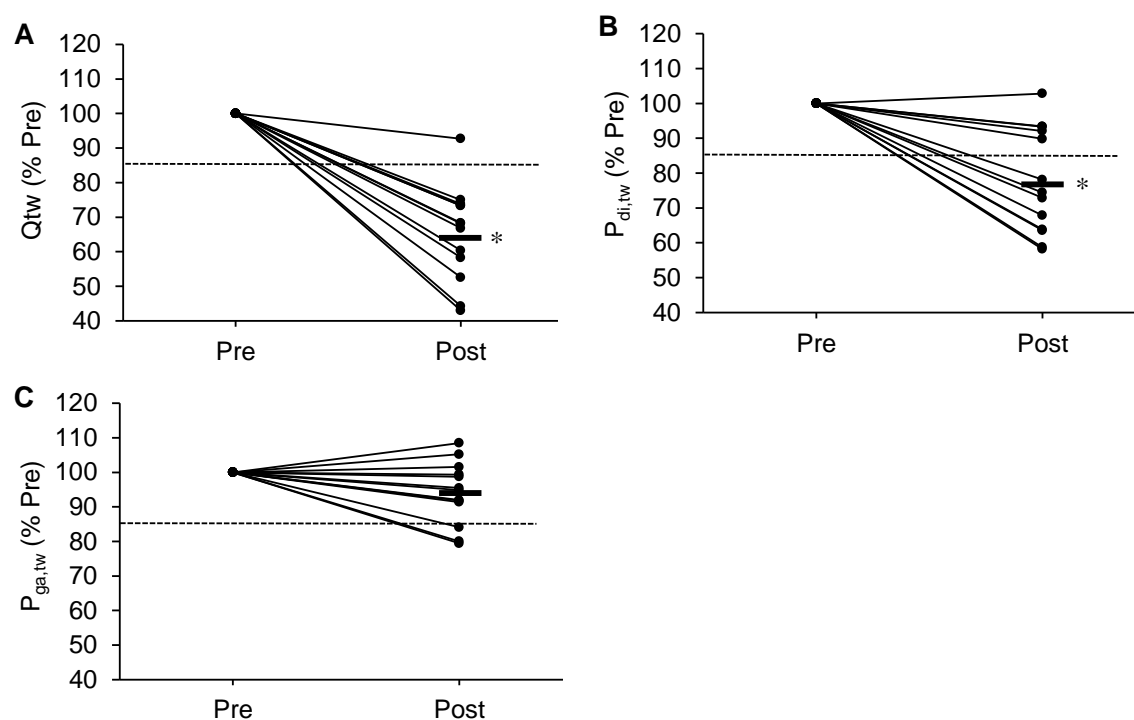
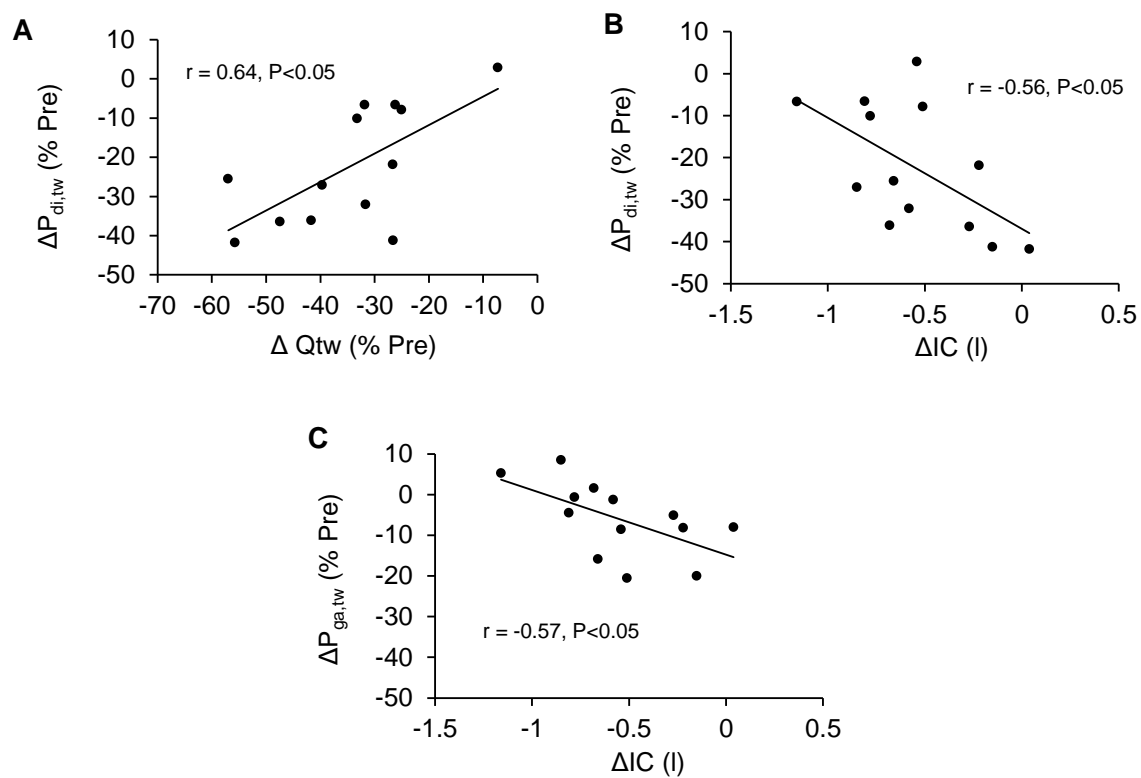


Figure 3. Correlation of $\Delta P_{di,tw}$ with the percentage reduction in quadriceps strength during femoral magnetic stimulation (ΔQ_{tw} ; Panel A). Correlation of the percentage reductions in transdiaphragmatic pressure during cervical magnetic stimulation ($\Delta P_{di,tw}$; Panel B) and gastric pressure during thoracic magnetic stimulation ($\Delta P_{ga,tw}$; Panel C) with the reduction in IC (ΔIC).



REFERENCES

1. Guenette JA, Webb KA, O'Donnell DE. Does dynamic hyperinflation contribute to dyspnoea during exercise in patients with COPD? *Eur Respir J* 2012; 40(2): 322-329.
2. Saey D, Michaud A, Couillard A, Cote CH, Mador MJ, LeBlanc P, Jobin J, Maltais F. Contractile fatigue, muscle morphometry, and blood lactate in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(10): 1109-1115.
3. O'Donnell DE, Webb KA. The major limitation to exercise performance in COPD is dynamic hyperinflation. *J Appl Physiol* 2008; 105(2): 753-755; discussion 755-757.
4. van den Borst B, Slot IG, Hellwig VA, Vosse BA, Kelders MC, Barreiro E, Schols AM, Gosker HR. Loss of quadriceps muscle oxidative phenotype and decreased endurance in patients with mild-to-moderate COPD. *J Appl Physiol* 2012.
5. Amann M, Regan MS, Kobitarty M, Eldridge MW, Boutellier U, Pegelow DF, Dempsey JA. Impact of pulmonary system limitations on locomotor muscle fatigue in patients with COPD. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 299(1): R314-324.
6. Mador MJ, Bozkanat E, Kufel TJ. Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with COPD compared with healthy control subjects. *Chest* 2003; 123(4): 1104-1111.
7. Butcher SJ, Lagerquist O, Marciniuk DD, Petersen SR, Collins DF, Jones RL. Relationship between ventilatory constraint and muscle fatigue during exercise in COPD. *Eur Respir J* 2009; 33(4): 763-770.
8. Verges S, Schulz C, Perret C, Spengler CM. Impaired abdominal muscle contractility after high-intensity exhaustive exercise assessed by magnetic stimulation. *Muscle Nerve* 2006; 34(4): 423-430.
9. Johnson BD, Babcock MA, Suman OE, Dempsey JA. Exercise-induced diaphragmatic fatigue in healthy humans. *J Physiol* 1993; 460: 385-405.
10. Verges S, Sager Y, Erni C, Spengler CM. Expiratory muscle fatigue impairs exercise performance. *Eur J Appl Physiol* 2007; 101(2): 225-232.
11. Mador MJ, Acevedo FA. Effect of respiratory muscle fatigue on breathing pattern during incremental exercise. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(3): 462-468.
12. Orozco-Levi M, Gea J, Lloreta JL, Felez M, Minguella J, Serrano S, Broquetas JM. Subcellular adaptation of the human diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13(2): 371-378.

13. Ottenheijm CA, Heunks LM, Hafmans T, van der Ven PF, Benoist C, Zhou H, Labeit S, Granzier HL, Dekhuijzen PN. Titin and diaphragm dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(5): 527-534.
14. Orozco-Levi M, Lloreta J, Minguella J, Serrano S, Broquetas JM, Gea J. Injury of the human diaphragm associated with exertion and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(9): 1734-1739.
15. Polkey MI, Kyroussis D, Keilty SE, Hamnegard CH, Mills GH, Green M, Moxham J. Exhaustive treadmill exercise does not reduce twitch transdiaphragmatic pressure in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(3): 959-964.
16. Hopkinson NS, Dayer MJ, Moxham J, Polkey MI. Abdominal muscle fatigue following exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory research* 2010; 11: 15.
17. Mador MJ, Kufel TJ, Pineda LA, Sharma GK. Diaphragmatic fatigue and high-intensity exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(1): 118-123.
18. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Distribution of muscle weakness in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation* 2000; 20(6): 353-360.
19. Man WD, Hopkinson NS, Harraf F, Nikolettou D, Polkey MI, Moxham J. Abdominal muscle and quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60(9): 718-722.
20. Verges S, Maffiuletti NA, Kerherve H, Decorte N, Wuyam B, Millet GY. Comparison of electrical and magnetic stimulations to assess quadriceps muscle function. *J Appl Physiol* 2009; 106(2): 701-710.
21. Verges S, Bachasson D, Wuyam B. Effect of acute hypoxia on respiratory muscle fatigue in healthy humans. *Respiratory research* 2010; 11: 109.
22. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26(2): 319-338.
23. Kufel TJ, Pineda LA, Mador MJ. Comparison of potentiated and unpotentiated twitches as an index of muscle fatigue. *Muscle Nerve* 2002; 25(3): 438-444.
24. Similowski T, Fleury B, Launois S, Cathala HP, Bouche P, Derenne JP. Cervical magnetic stimulation: a new painless method for bilateral phrenic nerve stimulation in conscious humans. *J Appl Physiol* 1989; 67(4): 1311-1318.

25. Mador MJ, Magalang UJ, Kufel TJ. Twitch potentiation following voluntary diaphragmatic contraction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(3 Pt 1): 739-743.
26. Saey D, Debigare R, LeBlanc P, Mador MJ, Cote CH, Jobin J, Maltais F. Contractile leg fatigue after cycle exercise: a factor limiting exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(4): 425-430.
27. De Troyer A. Effect of hyperinflation on the diaphragm. *Eur Respir J* 1997; 10(3): 708-713.
28. McKenzie DK, Butler JE, Gandevia SC. Respiratory muscle function and activation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 2009; 107(2): 621-629.
29. Caron MA, Debigare R, Dekhuijzen PN, Maltais F. Comparative assessment of the quadriceps and the diaphragm in patients with COPD. *J Appl Physiol* 2009; 107(3): 952-961.
30. Abraham KA, Feingold H, Fuller DD, Jenkins M, Mateika JH, Fregosi RF. Respiratory-related activation of human abdominal muscles during exercise. *J Physiol* 2002; 541(Pt 2): 653-663.
31. Elia D, Kelly JL, Martolini D, Renzoni EA, Boutou AK, Chetta A, Polkey MI, Hopkinson NS. Respiratory Muscle Fatigue following Exercise in Patients with Interstitial Lung Disease. *Respiration; international review of thoracic diseases* 2012.
32. O'Donnell DE, Ora J, Webb KA, Laveneziana P, Jensen D. Mechanisms of activity-related dyspnea in pulmonary diseases. *Respir Physiol Neurobiol* 2009; 167(1): 116-132.

3.6 Etude VI : Effet de l'entraînement aérobic combiné à un réentraînement spécifique des muscles respiratoires en endurance chez le patient BPCO; Analyse intermédiaire

3.6.1 Préambule

Comme précédemment évoqué dans la littérature et comme nous avons pu observer dans l'étude V, les patients porteurs d'une BPCO semble présenter différents profils de réponses à l'effort en termes d'hyperinflation dynamique, de susceptibilité des muscles respiratoires et locomoteurs à développer de la fatigue. Ainsi, une intervention thérapeutique est potentiellement associée à des effets différents en fonction de ces phénotypes. Prendre ces derniers en compte apparaît comme une perspective intéressante afin d'individualiser les prises en charge.

Ainsi, nous avons évalué l'effet d'un entraînement en endurance des muscles respiratoires surajouté à celui des muscles périphériques (réentraînement à l'exercice sur cycloergomètre), par comparaison à celle d'un groupe contrôle pratiquant seulement un réentraînement à l'exercice sur cycloergomètre. Nous avons fait l'hypothèse que l'entraînement combiné pourrait induire des effets différents de l'entraînement sur cycloergomètre seul sur i) les symptômes (dyspnée, inconfort dans les jambes) ii) la réponse à l'exercice, particulièrement sur le niveau d'hyperinflation dynamique, iii) sur la quantité de fatigue induite dans les muscles respiratoires et locomoteurs et iv) sur la qualité de vie en générale.

Les résultats présentés ici constituent une analyse intermédiaire, le recrutement de patients étant encore en cours.

3.6.2 Matériel et méthodes

Patients

Dix-huit patients BPCO GOLD II-III ([Vestbo et al., 2012](#)) ayant donné un consentement écrit ont été inclus dans cette étude. Leurs principales caractéristiques et les données des prélèvements de sang artériel sont présentées dans le Tableau 1. Aucun patient n'était porteur d'une pathologie cardio-vasculaire, neuromusculaire, métabolique, rénale ou orthopédique significative. Tous les patients avaient arrêté de fumer au minimum trois mois avant l'étude. Aucun patient n'avait subi une exacerbation dans les trois mois précédant l'étude. Les patients ont été randomisés après leur inclusion dans le groupe contrôle ou expérimental (RMT).

Protocole expérimental

Evaluations. Avant (Pré) et après le réentraînement (Post), les patients ont réalisé une épreuve d'effort incrémentale standard ainsi qu'une évaluation de la fonction pulmonaire. Les patients ont également répondu à un questionnaire de qualité de vie (CRQ).

Au cours d'une seconde visite, les patients ont réalisé une épreuve d'effort à charge constante à 80% de W_{peak} et TM6.

Les variables qui ont été mesurées pendant les épreuves d'effort incrémentale ou à charge constante sont similaires à l'étude V (*i.e.* échanges gazeux, symptômes, hyperinflation dynamique). La méthodologie employée pour la mesure de la fatigue des muscles respiratoires et du quadriceps induite par l'épreuve à charge constante est également identique à l'étude V.

Post réentraînement, l'épreuve à charge constante a été interrompue à une durée identique à la durée de l'épreuve en Pré afin d'évaluer les effets de l'entraînement sur la fatigue musculaire après une quantité de travail identique en Pré et en Post. En Pré immédiatement après l'évaluation du quadriceps et des muscles respiratoires, l'épreuve d'effort à charge constante est reprise et conduite jusqu'à épuisement (voir Fig. 1). À son terme, la fatigue des muscles respiratoires et du quadriceps a de nouveau été évaluée. En Post, cette épreuve

été conduite jusqu'à épuisement afin d'évaluer les effets de l'entraînement sur l'endurance des patients.

Au cours de la première visite, les patients ont été familiarisés avec le Spirotiger® et un test de l'endurance des muscles respiratoires (décrit dans les Méthodes, voir 2.4.4 Evaluation de l'endurance des muscles respiratoires) a été réalisé avant la première séance d'entraînement. Ce test a été répété avant la dernière séance d'entraînement.

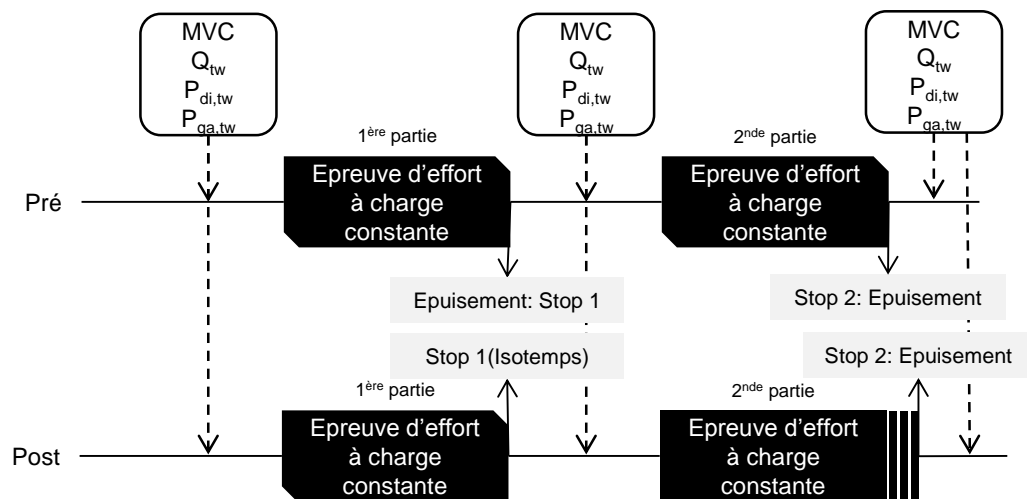


Figure 1. Protocole de l'épreuve à charge constante réalisée avant (Pré) et après (Post) le réentraînement à l'effort. La force maximale volontaire (MVC) et évoquée (Q_{tw}) du quadriceps ainsi que la pression évoquée du diaphragme ($P_{di,tw}$) et des abdominaux ($P_{ga,tw}$) par stimulation magnétique ont été mesurées avant et après chaque partie de l'épreuve d'effort à charge constante.

Réentraînement à l'effort sur cycloergomètre. Le réentraînement s'est déroulé sur huit semaines à raison de trois séances par semaine dont une supervisée au laboratoire ([Nici et al., 2006](#)). L'intensité initiale correspondait à 50% de W_{peak} puis a été augmentée par paliers de 5 watts pour atteindre 60 à 80% de W_{peak} en fonction de la tolérance du patient. La séance comprend 5 min d'échauffement à 30% de W_{peak} suivie de 20 min de travail à 50% de W_{peak} puis de 5 min de retour au calme à 30% de W_{peak} .

Réentraînement des muscles respiratoires en endurance. Le groupe expérimental a effectué, en plus du programme de réentraînement à l'exercice, un entraînement en endurance des muscles respiratoires sur Spirotiger® 5 fois par semaine à domicile. Les durées des sessions étaient de 2 fois 15 min 3 jours par semaine (jours sans réentraînement à l'exercice) ou 1 fois 15 min 2 jours par semaine (jours avec réentraînement à l'exercice).

sur cycloergomètre). Le volume du ballon correspondait à 50% de la FVC mesuré en Pré. L'appareil est initialement ajusté afin de permettre un niveau d'hyperpnée fixé à 60% de la MVV qui est progressivement augmenté au cours du réentraînement.

Analyse des données

Les variables étudiées et les abréviations utilisées sont similaires à celle de l'étude V.

Analyse statistiques

Une ANOVA à 2 facteurs (temps x groupe) avec mesures répétées (temps) a été utilisée afin de déterminer la significativité des effets induits et des différences entre les deux traitements. Lorsque que l'analyse révélait un effet significatif principal ou sur l'interaction, des T.tests avec une correction de Bonferoni ont été utilisés. Les relations entre les variables ont été étudiées avec des corrélations de Pearson. Toutes les données sont présentées en moyenne \pm écart-type dans les tableaux et les figures. Le risque α était fixé à 0.05 pour toutes les analyses.

3.6.3 Analyse intermédiaire

Evaluation en Pré

Les caractéristiques générales, la fonction pulmonaire, la distance parcourue pendant le TM6 et les données du CRQ sont présentées dans le Tableau 1. Les principales données issues du test maximal incrémental et du test à charge constante sont présentées dans le Tableau 2 et le Tableau 3, respectivement. L'ensemble des variables présentées étaient similaires en Pré dans le groupe contrôle et dans le groupe RMT. Le dernier palier terminé au cours de l'évaluation de l'endurance des muscles respiratoires était de $68 \pm 23\%$ de la MVV_{12s} dans le groupe RMT et $74 \pm 28\%$ dans le groupe contrôle ($P = 0.55$).

Entraînement

Les patients du groupe RMT ont réalisé 44 ± 7 sessions de Spirotiger®. L'intensité initiale correspondait à $68 \pm 9\%$ de la MVV_{12s} et $123 \pm 18\%$ de la MVV_{12s} en fin de période d'entraînement (correspondant à une fréquence respiratoire d'entraînement de 20 ± 2 et 34 ± 7 , respectivement). Les patients du groupe RMT ont réalisé 26 ± 3 sessions

d'entraînement sur ergocycle à une intensité initiale de 49 ± 9 W et 78 ± 16 W en fin d'entraînement.

Les patients contrôles ont réalisé 25 ± 2 sessions d'entraînement sur ergocycle à une intensité initiale de 53 ± 13 W et 75 ± 26 W en fin d'entraînement. Le nombre de sessions sur vélo ($P = 0.33$) ainsi que l'augmentation de l'intensité entre le début et la fin de l'entraînement étaient similaires dans les deux groupes ($P = 0.44$).

Tableau 1. Caractéristiques des patients en Pré.

	Contrôle	RMT	P
Age (years)	62 ± 5	68 ± 8	0.61
Sex (H/F)	0/8	4/4	/
BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	29.5 ± 3.1	24.9 ± 4.8	0.08
FVC (l)	81 ± 13	82 ± 16	0.86
FEV ₁ ($\text{l} \cdot \text{s}^{-1}$)	1.66 ± 0.36	1.31 ± 0.44	0.11
FEV ₁ (% Pred)	57 ± 8	49 ± 12	0.10
FEV ₁ /FVC (%)	55 ± 8	48 ± 8	0.10
MVV, $\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$	57 ± 11	57 ± 18	0.21
RV (% Pred)	202 ± 43	203 ± 44	0.65
TLC (% Pred)	125 ± 22	127 ± 22	0.48
RV/TLC (%)	150 ± 24	145 ± 24	0.79
MIP (cmH_2O)	93 ± 25	88 ± 25	0.39
MIP (% Pred)	103 ± 27	98 ± 25	0.68
SNIP (cmH_2O)	78 ± 16	65 ± 25	0.06
SNIP (% Pred)	77 ± 19	72 ± 27	0.71
MEP (cmH_2O)	118 ± 24	135 ± 40	0.89
MEP (% Pred)	84 ± 25	108 ± 36	0.15
PO ₂ , mmHg	71 ± 7	69 ± 13	0.88
PCO ₂ , mmHg	36 ± 6	35 ± 4	0.66
pH	7.43 ± 0.06	7.45 ± 0.03	0.60
SpO ₂ , %	97 ± 2	97 ± 2	0.96
TM6	512 ± 50	470 ± 81	0.72
CRQ, contrôle	20.8 ± 6.3	21.4 ± 4.5	0.65
CRQ, dyspnée	13.7 ± 4.0	17.4 ± 3.2	0.39
CRQ, fatigue	18.3 ± 5.2	18.4 ± 6.1	0.77
CRQ, émotions	32.2 ± 10.1	33.0 ± 5.5	0.69
CRQ, total	$85. \pm 17.7$	90.1 ± 16.1	0.84

BMI, indice de masse corporelle ; FVC, capacité vitale forcée, FEV₁, volume maximale expiré en 1s ; MVV, ventilation maximale volontaire, RV, volume résiduel ; TLC, capacité pulmonaire totale ; MIP, pression inspiratoire maximale ; SNIP, pression de reniflement maximale ; MEP, pression expiratoire maximale ; PO₂, pression artérielle en O₂, PCO₂, pression artérielle en CO₂ ; SpO₂, saturation du sang en O₂ ; TM6, distance parcourue lors du test de marche de 6min ; CRQ, scores obtenues aux « chronic respiratory questionnaire ».

Tableau 2. Données de l'épreuve d'effort incrémentale en Pré.

	Contrôle	RMT	P
W_{peak} (W)	91 ± 22	88 ± 20	0.43
W_{peak} (% Pred)	57 ± 14	61 ± 4	0.43
$VO_{2,peak}$ ($mlO_2 \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	18.6 ± 4.2	19.7 ± 2.9	0.70
$VO_{2,peak}$ (% Pred)	69 ± 17	70 ± 12	0.70
VE/MVV (%)	110 ± 26	113 ± 20	0.76
$[La]_{max}$ ($mmol \cdot l^{-1}$)	4.6 ± 1.0	4.3 ± 0.9	0.89
HR _{max} , (% max Pred)	90 ± 21	98 ± 15	0.89

W_{peak} , puissance maximale ; $VO_{2,peak}$, consommation maximale d'O₂ ; VE/MVV, ration de la ventilation a effort maximale sur la ventilation maximale volontaire $[La]_{max}$, concentration sanguine en lactate 3min après l'épuisement ; HR, fréquence cardiaque maximale.

Tableau 3. Données de l'épreuve à charge constante en Pré.

	Contrôle	RMT	P
Stop 1 (min)	10.1 ± 3.4	12.4 ± 6.3	0.46
Stop 2 (min)	7.3 ± 4.2	8.2 ± 5.4	0.73
Durée totale (min)	17.4 ± 7.3	20.4 ± 7.7	0.47
Puissance (W)	72 ± 16	77 ± 19	0.63

Stop 1, durée de la première partie de l'épreuve à charge constante ; Stop 2, durée de la seconde partie de l'épreuve à charge constante.

Evaluation en Post

Fonction pulmonaire. La fonction pulmonaire des patients et la force des muscles respiratoires (MIP, MEP, SNIP) du groupe contrôle et RMT n'ont pas été modifiées après l'intervention dans les deux groupes ($P > 0.05$; données non présentées). Le MVV_{12s} montre une tendance à la hausse dans le groupe RMT ($P = 0.09$) sans différences significatives entre les groupes.

Endurance des muscles respiratoires. Le groupe RMT a montré une augmentation significative de l'endurance des muscles respiratoires ($+ 31 \pm 18 \% MVV_{12s}$; $P < 0.01$) mais pas le groupe contrôle (augmentation de $6 \pm 15 \% MVV_{12s}$; $P = 0.35$). L'augmentation de l'endurance des muscles respiratoires était significativement plus importante dans le groupe RMT ($P < 0.05$).

CRQ. Aucune modification significative des scores n'a été observée (données non présentées) exceptée une amélioration significative du score de dyspnée dans le groupe RMT (17.3 ± 3.2 en Pré *versus* 20.5 ± 3.7 en Post ; $P < 0.05$) mais non significativement différente des modifications observées dans le groupe contrôle ($+2.3 \pm 4.7$ pour le groupe contrôle *versus* $+4.9 \pm 4.4$ dans le groupe RMT ; $P = 0.29$).

TM6. Nous avons observé une augmentation significative de la distance parcourue dans les deux groupes ($+25 \pm 21$ m pour le groupe contrôle *versus* $+49 \pm 54$ m dans le groupe RMT ; $P < 0.05$), non significativement différente entre les deux groupes ($P = 0.26$).

Epreuve d'effort incrémentale. Nous n'avons pas observé de modification de la $VO_{2,peak}$ dans les deux groupes ni de différences entre les groupes ($+1.0 \pm 5.0$ $mlO_2 \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ dans le groupe contrôle *versus* $+0.63 \pm 3.0$ $mlO_2 \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ dans le groupe RMT ; $P = 0.86$). Cependant, une augmentation significative de W_{peak} a été observée dans les deux groupes ($+11 \pm 7$ W dans le groupe contrôle *versus* $+14 \pm 8$ W dans le groupe RMT ; $P < 0.05$) sans différences entre les groupes ($P = 0.42$). Nous avons observé une diminution de la ventilation et de HR dans les deux groupes sans différences entre les groupes (Tableau 4). Nous avons également observé une diminution significative du niveau d'hyperinflation dynamique (EELV, EILV) à 40 % dans le groupe RMT (Figure 1). Cette diminution était significativement différente de la diminution observée dans le groupe contrôle (Figure 2). L'essoufflement était significativement diminué dans le groupe RMT (Figure 3) sans différences significatives avec le groupe contrôle. L'inconfort dans les jambes n'était pas significativement modifié dans les 2 groupes. Enfin, nous n'avons pas observé de modification significative de VO_2 , VCO_2 , VE/VO_2 , VE/VCO_2 ou du pattern ventilatoire dans les 2 groupes (données non présentées ; $P > 0.05$).

Tableau 4. Comparaisons à isotemps Pré-Post entraînement de la réponse physiologique à l'effort pendant l'épreuve d'effort incrémentale dans le groupe contrôle et le groupe RMT.

	Contrôle		RMT	
	Pré	Post	Pré	Post
VE (l.min ⁻¹)				
Repos	17 ± 5	14 ± 3	16 ± 2	14 ± 2
20%	23 ± 4	26 ± 4	25 ± 5	25 ± 6
40%	34 ± 4	29 ± 6*	29 ± 5	26 ± 4*
60%	42 ± 9	38 ± 6*	36 ± 7	32 ± 9*
80%	53 ± 14	49 ± 12	45 ± 11	43 ± 11
100 %	66 ± 18	60 ± 16	53 ± 13	51 ± 14
ΔIC (l)				
Repos	/	/	/	/
20%	-0.18 ± 0.36	-0.19 ± 0.33	-0.09 ± 0.16	-0.05 ± 0.18
40%	-0.22 ± 0.43	-0.09 ± 0.50	-0.28 ± 0.27	-0.05 ± 0.23*
60%	-0.43 ± 0.42	-0.34 ± 0.52	-0.37 ± 0.36	-0.32 ± 0.31
80%	-0.56 ± 0.44	-0.58 ± 0.26	-0.56 ± 0.44	-0.48 ± 0.37
100 %	-0.78 ± 0.40	-0.47 ± 0.37	-0.63 ± 0.37	-0.61 ± 0.40
V _T (l)				
Repos	1.09 ± 0.61	1.08 ± 0.39	0.88 ± 0.27	0.79 ± 0.25
20%	1.13 ± 0.24	1.28 ± 0.31	1.07 ± 0.18	1.08 ± 0.21
40%	1.18 ± 0.15	1.26 ± 0.21	1.18 ± 0.18	1.07 ± 0.19
60%	1.39 ± 0.27	1.40 ± 0.19	1.30 ± 0.24	1.40 ± 0.33
80%	1.57 ± 0.34	1.57 ± 0.24	1.37 ± 0.22	1.41 ± 0.31
100 %	1.57 ± 0.38	1.64 ± 0.36	1.38 ± 0.31	1.41 ± 0.31
B _f (cycle.min-1)				
Repos	20 ± 5	18 ± 5	19 ± 4	17 ± 3
20%	25 ± 7	21 ± 5	22 ± 4	22 ± 4
40%	27 ± 5	22 ± 5	24 ± 5	23 ± 4
60%	29 ± 6	26 ± 4	26 ± 7	25 ± 4
80%	32 ± 8	30 ± 7	31 ± 7	28 ± 6
100 %	38 ± 7	35 ± 9	35 ± 7	34 ± 7
HR (cycle.min-1)				
Repos	82 ± 20	78 ± 14	87 ± 20	82 ± 15
20%	94 ± 17	89 ± 17	101 ± 17	91 ± 15*
40%	102 ± 18	94 ± 18*	103 ± 17	98 ± 14*
60%	122 ± 29	111 ± 21*	114 ± 16	106 ± 12*
80%	129 ± 26	120 ± 17*	127 ± 19	118 ± 12*
100 %	136 ± 28	128 ± 22	142 ± 19	130 ± 10*

VE, débit ventilatoire par minute; ΔIC, réduction de capacité inspiratoire ; V_T, volume courant ; B_f, fréquence respiratoire ; HR, fréquence cardiaque ; 20-100%, pourcentage de la durée de l'épreuve en Pré. * significativement différent de Pré

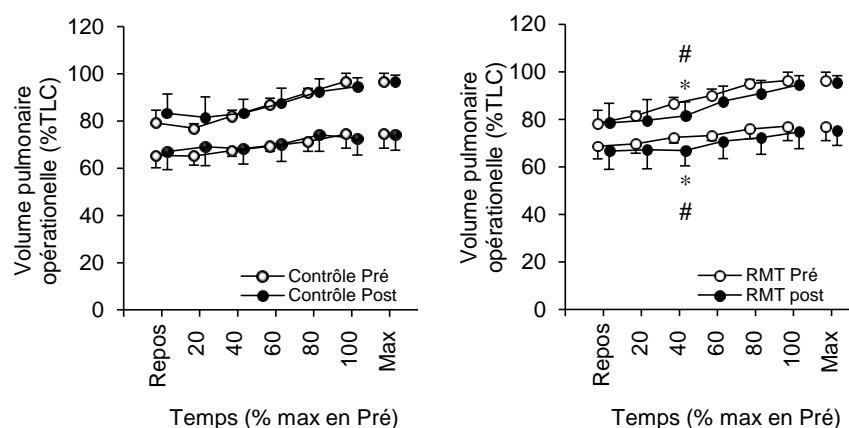


Figure 2. Volume pulmonaire opérationnel pendant l'épreuve d'effort incrémentale en Pré et en Post pour le groupe contrôle (entraînement cycloergomètre) et pour le groupe expérimental (entraînement cycloergomètre et entraînement en endurance des muscles respiratoire ; RMT). * significativement différent de Pré ($P < 0.05$). # différences Pré-Post du groupe RMT significativement différentes des différences Pré-Post du groupe contrôle.

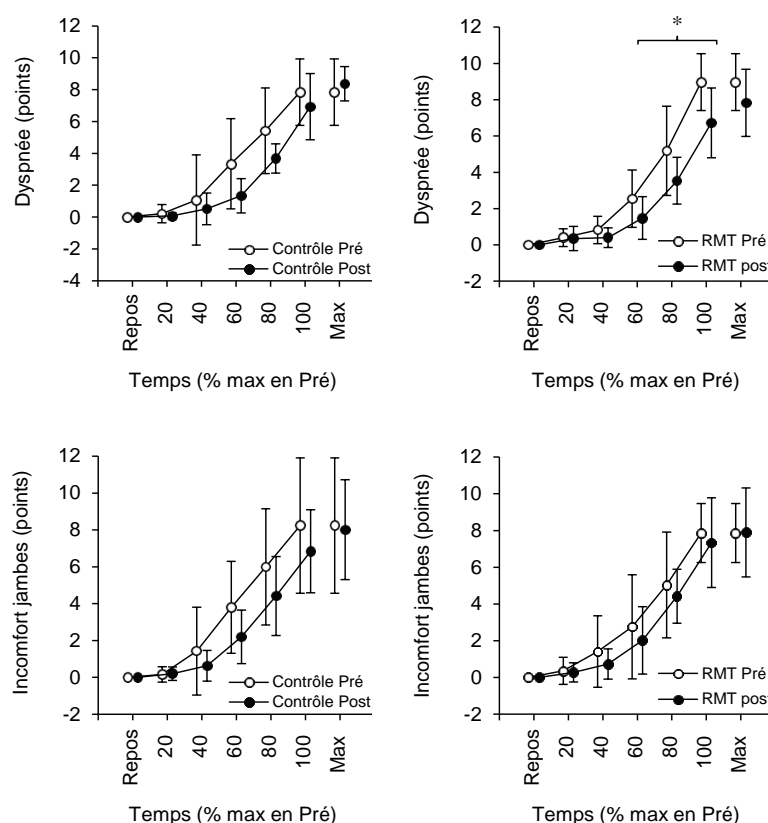


Figure 3. Comparaison à isotemps de la dyspnée et de l'inconfort dans les jambes pendant l'épreuve d'effort incrémentale en Pré-Post réentraînement dans le groupe contrôle et le groupe RMT. * significativement différent de Pré ($P < 0.05$).

Epreuve d'effort à charge constante. Une augmentation significative du temps d'endurance total a été observée dans le groupe RMT ($+5.3 \pm 3.5$ min ; $P < 0.05$) tandis qu'une tendance a été observée dans le groupe contrôle ($+7.5 \pm 9.0$ min ; $P = 0.07$). L'augmentation dans le groupe RMT n'était pas significativement supérieure à celle du groupe contrôle ($P = 0.55$).

Pendant la première partie de l'épreuve, la ventilation était significativement diminuée au cours de l'exercice dans le groupe RMT mais de façon non significative comparé au groupe contrôle (Tableau 5). HR était significativement inférieur à 5 min dans les deux groupes en Post et à Isotemps dans le groupe RMT uniquement (Tableau 5). Nous n'avons pas observé de différences dans les modifications de la réponse à l'effort entre le groupe contrôle et le groupe RMT. Le niveau d'hyperinflation et les autres paramètres de la ventilation n'ont pas été modifiés par l'entraînement dans les deux groupes (Tableau 5). Enfin, nous n'avons pas observé de modification significative de VO_2 , VCO_2 , VE/VO_2 et VE/VCO_2 dans les 2 groupes (données non présentées ; $P > 0.05$). La dyspnée a été significativement diminuée dans les deux groupes sans différence significative entre les groupes (Figure 4). L'inconfort dans les jambes a été significativement diminué dans le groupe RMT uniquement sans différences significative entre les groupes (Figure 4).

Tableau 5. Comparaisons à isotemps Pré-Post entraînement de la réponse physiologique à l'effort pendant la première partie de l'épreuve d'effort à charge constante dans le groupe contrôle et le groupe RMT.

	Contrôle		RMT	
	Pré	Post	Pré	Post
VE (l.min ⁻¹)				
Repos	16 ± 2	13 ± 6	15 ± 2	15 ± 4
5min	52 ± 12	48 ± 13	44 ± 10	41 ± 10*
Stop 1	62 ± 17	56 ± 19	54 ± 17	45 ± 12 *
EELV (% TLC)				
Repos	65 ± 8	67 ± 6	66 ± 6	67 ± 6
5min	71 ± 8	73 ± 9	72 ± 8	73 ± 7
Stop 1	71 ± 7	72 ± 7	74 ± 5	74 ± 6
EILV (% TLC)				
Repos	76 ± 9	78 ± 8	78 ± 6	79 ± 5
5min	88 ± 7	90 ± 6	90 ± 9	91 ± 4
Stop 1	93 ± 8	93 ± 4	94 ± 5	92 ± 5
ΔIC (l)				
Repos	/	/	/	/
5min	-0.6 ± 0.5	-0.4 ± 0.4	-0.5 ± 0.5	-0.4 ± 0.4
Stop 1	-0.8 ± 0.6	-0.4 ± 0.4	-0.7 ± 0.4	-0.5 ± 0.4
V _T (l)				
Repos	0.86 ± 0.25	1.0 ± 0.4	0.78 ± 0.24	0.81 ± 0.29
5min	1.58 ± 0.38	1.55 ± 0.29	1.42 ± 0.32	1.35 ± 0.28
Stop 1	1.63 ± 0.33	1.65 ± 0.36	1.46 ± 0.49	1.38 ± 0.30
B _f (cycle.min ⁻¹)				
Repos	19 ± 5	18 ± 4	20 ± 5	19 ± 4
5min	31 ± 6	29 ± 6	29 ± 7	28 ± 6
Stop 1	36 ± 5	32 ± 8	34 ± 5	30 ± 8
HR (cycle.min ⁻¹)				
Repos	78 ± 20	74 ± 20	83 ± 11	83 ± 8
5min	117 ± 27	110 ± 27*	124 ± 12	116 ± 9*
Stop 1	129 ± 29	129 ± 30	137 ± 17	126 ± 5*

Exh, mesure à épuisement lors de la première partie de l'épreuve à charge constante en Pré; Isotemps, mesure à isotemps de l'épreuve à charge constante en Post. Voir Tableau 4 pour autres abréviations.

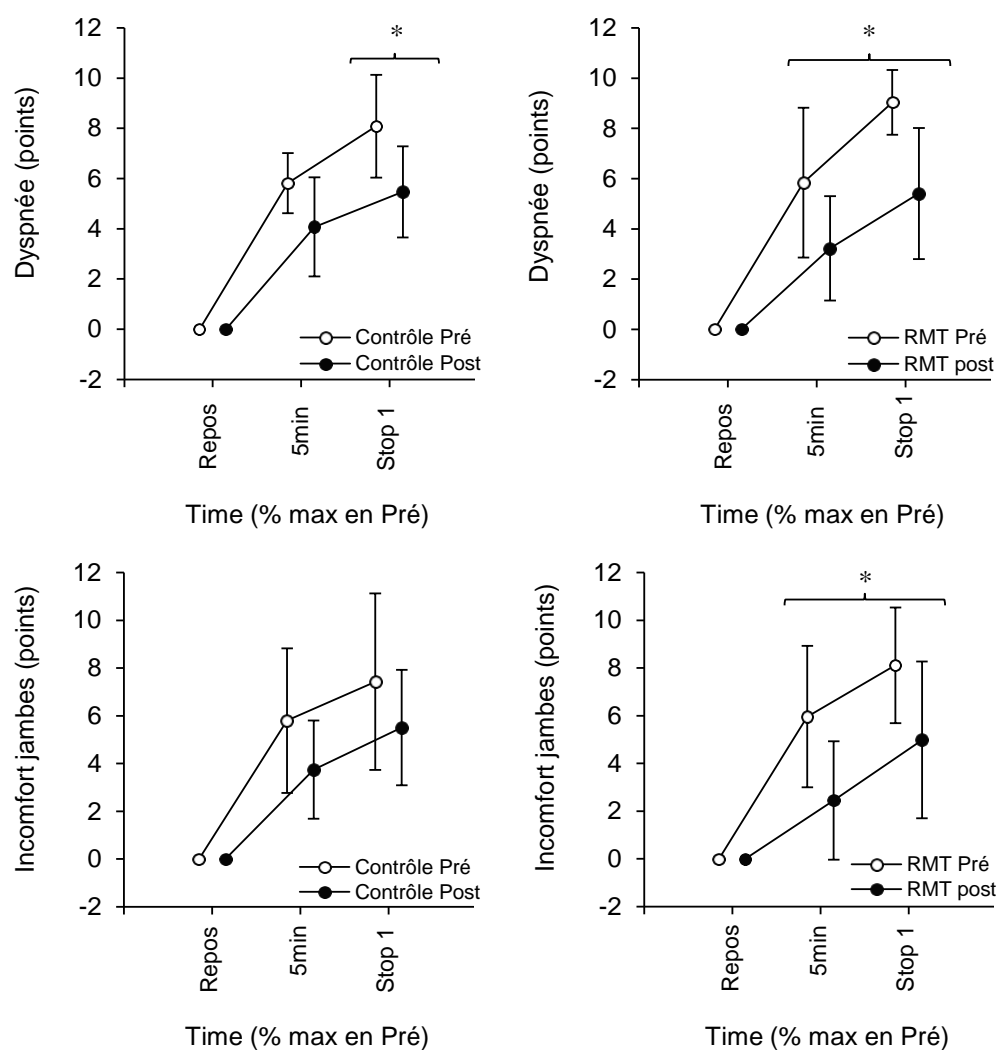


Figure 4. Comparaison de la dyspnée et de l'inconfort dans les jambes pendant la première partie épreuve à charge constante en Pré-Post réentraînement dans le groupe contrôle et le groupe RMT.* significativement différent de Pré ($P < 0.05$).

Fatigue du quadriceps et des muscles respiratoires induite par l'épreuve d'effort à charge constante. Les modifications de la force évoquée du quadriceps et des muscles respiratoires induite par la première épreuve à charge constante sont présentées dans la Figure 5. Nous avons observé une réduction de la diminution de Q_{tw} induite lors de la première partie de l'épreuve d'effort à charge constante en Post dans le groupe RMT uniquement. Cependant cette amélioration n'était pas significativement différente des modifications observées dans le groupe contrôle en Post ($P=018$). En Post, nous n'avons pas observé de modification de la réduction de $P_{di,tw}$ ni de $P_{ga,tw}$ induite lors de la première partie de l'épreuve d'effort. P_{oes} immédiatement avant la stimulation cervicale ou thoracique étaient similaires au repos et à Exh en Pré et en Post entraînement dans les deux groupes.

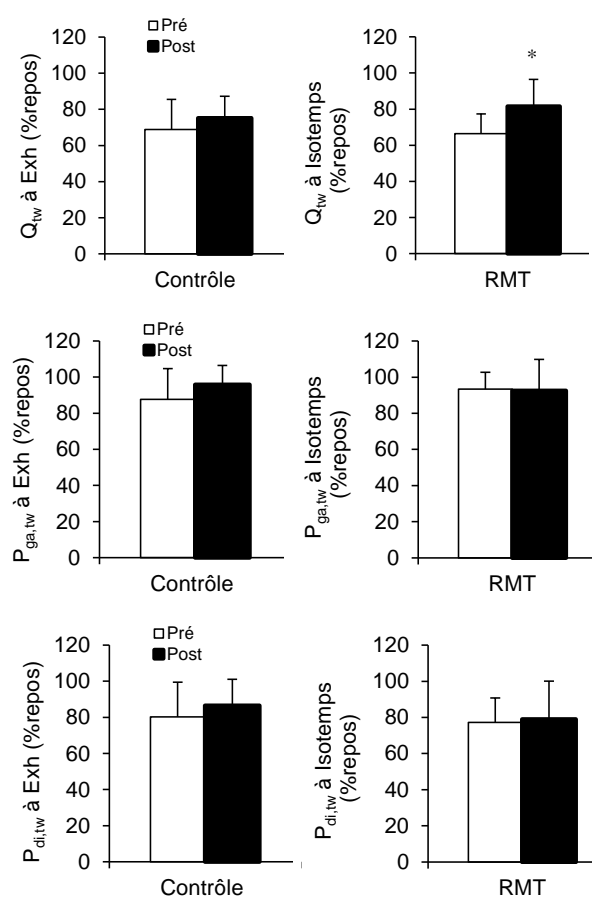


Figure 5. Modifications de la force évoquée du quadriceps (Q_{tw}) et de la pression évoquée du diaphragme ($P_{di,tw}$) et des abdominaux ($P_{ga,tw}$) à épuisement (Exh) lors de la première partie de l'épreuve à charge constante, en Pré et en Post, dans le groupe contrôle et le groupe RMT.

3.6.4 Discussion

A ce stade de l'analyse, un effet additionnel significatif du RMT à un réentraînement à l'effort sur cycloergomètre ne semble pas se dégager sur les principaux paramètres de tolérance à l'effort et de qualité de vie au niveau de l'ensemble du groupe de BPCO étudié.

Nous avons observé une excellente compliance à l'entraînement sur ergocycle dans les deux groupes et une progression similaire en termes d'augmentation de la puissance de travail au cours de la période d'entraînement. Dans le groupe RMT, les patients ont également été très observants et ont augmenté de manière significative l'intensité de leur entraînement. Le RMT induit une amélioration significative de l'endurance des muscles respiratoires indiquant que le RMT produit bien l'effet principal attendu.

Même si nous observons un certain nombre d'effets, que nous n'observons pas dans le groupe contrôle, il n'y a pas d'amélioration significativement différente par rapport au groupe contrôle. Ainsi, le RMT induit des effets significatifs en termes de dyspnée évaluée par le CRQ. Au cours de l'épreuve incrémentale, le groupe RMT présente une diminution de l'EELV, de l'EILV et de ΔIC à isotemps (à 40%, voir Figure 2 et Tableau 4) suggérant une diminution de l'hyperinflation dynamique et de la contrainte mécanique inspiratoire. Le groupe RMT présente également une diminution significative de la dyspnée à isotemps (à 80 et 100%, voir Figure 3). Au cours de l'épreuve constante, nous observons une augmentation du temps d'endurance total dans le groupe RMT. Nous observons également une diminution de l'inconfort dans les jambes au cours de la première partie de l'épreuve à charge constante et une diminution significative de la fatigabilité du quadriceps. Ces résultats sont concordants avec la précédente étude de Mador et al. (2005) qui a également évalué l'effet additionnel du RMT en endurance dans un programme de réhabilitation à l'exercice. Aucun effet supplémentaire sur les performances à l'exercice ou la qualité de vie n'avait été montré dans ce travail. En revanche, seul l'entraînement combiné induisait une diminution de la fatigabilité du quadriceps à l'exercice de façon similaire à nos résultats. Ainsi, la recherche d'un effet du RMT sur la fatigue périphérique autour de la théorie du metaboreflexe (Dempsey et al., 2006) est une perspective intéressante

Au vu des résultats de l'étude V et de la littérature (Saey et al., 2005), il est fort probable que les effets du RMT puissent être différents en fonction du type de profil de réponse à l'effort. Ainsi, la faiblesse initiale des muscles respiratoires, le degré d'hyperinflation

statique ou dynamique, le symptôme limitant prépondérant (dyspnée ou inconfort dans les jambes), la quantité de fatigue induite des muscles respiratoires ou du quadriceps pourraient faire partie de ces facteurs. Ceci pourrait expliquer pourquoi l'effet du RMT ne se dégage pas à l'échelle du groupe. Un échantillon plus grand permettrait peut-être de dégager un profil de « bon répondeur » au RMT.

TROISIEME PARTIE : SYNTHESE & PERSPECTIVES

Synthèse et perspectives

Après avoir présenté les différentes études développées au cours de ce travail de thèse et leurs résultats détaillés, nous allons maintenant les discuter d'une façon plus générale. Nous évoquerons également les implications cliniques et les perspectives de recherche que ce travail a contribué à ouvrir.

Si la stimulation artificielle a permis des avancées considérables dans la compréhension et l'évaluation des mécanismes périphériques et centraux de la fatigue neuromusculaire ([Gandevia, 2001](#); [Millet et al., 2011](#)), les procédures de stimulation et les protocoles visant à induire de la fatigue sont extrêmement variables. Certaines équipes ont conduit des études d'évaluation de la reproductibilité de procédures de stimulation ([Horemans et al., 2004](#); [Place et al., 2007](#)) ou de protocoles de fatigue ([Adsuar et al., 2011](#)) mais il persiste une carence dans la standardisation de la force, de l'endurance et de la fatigue musculaire applicables dans un grand champ de pathologies. Ce travail de thèse se proposait donc en premier lieu de développer un outil d'évaluation capable de mesurer les principales composantes de la fonction neuromusculaire au cours d'une seule session : la force, les capacités d'activation volontaire, l'endurance ainsi que la fatigabilité. Nous avons choisi d'utiliser la neurostimulation magnétique pour évoquer artificiellement des réponses musculaires, une alternative à la neurostimulation électrique ([Millet et al., 2011](#)), qui semblait présenter des avantages favorables à l'utilisation de la technique chez les patients, notamment en termes de tolérance ([Han et al., 2006](#); [Szecsi et al., 2010](#)). Nous avons évalué la reproductibilité, la sensibilité et la pertinence de cet outil chez le sujet sain en vue de son application chez le patient (Etude I-II). Nous avons dans un second temps évalué la faisabilité ce même outil chez des patients atteints de maladies à point de départ musculaire ou neurologique (Etude III) ou chez des patients douloureux (Etude IV). Dans ce cadre, nous avons également apprécié la pertinence de l'évaluation de la fonction neuromusculaire dans la compréhension de la physiopathologie et la symptomatologie des patients.

Nous avons choisi le muscle quadriceps comme muscle cible du fait de son accessibilité, de son rôle primaire dans la locomotion et parce que la fonction de ce groupe musculaire a été identifiée comme un déterminant majeur de la tolérance à l'effort et du pronostic dans des pathologies chroniques à retentissement musculaire telles que l'insuffisance cardiaque ([Opasich et al., 1999](#)) ou la BPCO ([Saey et al., 2003](#); [Hulsmann et al., 2004](#); [Swallow et al., 2007a](#)).

Nous avons choisi un protocole de fatigue local avec un mode de contraction intermittent et progressif déterminé en fonction de la FMV du sujet. Afin de limiter les effets de la motivation et de la coopération, nous avons utilisé des mesures intermédiaires de la fonction neuromusculaire afin de rapporter une cinétique de fatigue pendant un travail musculaire standardisé. Nous avons choisi la stimulation magnétique afin d'obtenir des mesures non volontaires de la force et d'évaluer l'activation volontaire en limitant la pénibilité des stimulations (par rapport à la stimulation électrique). Nous avons également pris soin de limiter le nombre de stimulation en utilisant une séquence rapide de l'évaluation des principaux paramètres centraux et périphériques de la fonction neuromusculaire : 2 CMV, 2 stimulations surimposées, 3 stimulations potentiées (Etude I). En complément, nous avons utilisé l'EMG de surface qui permet également d'obtenir des informations quantitatives et qualitatives sur la fatigue.

Au vu de nos résultats, le QIF test induit une fatigue contractile progressive et suffisante pour pouvoir détecter de faibles différences interindividuelles comme l'effet du sexe (Etude I), de l'âge, et de l'entraînement (Etude II). Chez le sujet sain, la quantité de fatigue centrale induite est relativement faible et intervient survient en générale proche de l'épuisement confirmant de précédentes observations ([Bilodeau, 2006](#)). Chez le sujet sain (Etude I), la quantité de fatigue contractile permet de prédire la survenue de l'épuisement et donc l'endurance. Chez des patients douloureux (Etude IV) ou chez des patients fragiles musculairement (Etude III), nous n'avons pas observé de sous maximalité marquée (notamment en étudiant le ratio de la dernière contraction sous-maximale sur la FMV mesurée à épuisement). Ses résultats indiquent que le protocole de fatigue choisi et la séquence d'évaluation que nous avons mis au point permet d'apprécier les modifications de la contractilité musculaire induite par l'exercice en limitant l'influence de facteurs centraux, notamment liés à la motivation ([Gandevia, 2001](#)). Ceci rappelle donc la dépendance de la nature et de l'intensité de la fatigue neuromusculaire à la tâche réalisée

([Enoka and Stuart, 1992](#)). Chez des patients porteurs d'une polyneuropathie périphérique comme la CMT, l'hypersensibilité aux compressions exogènes (par exemple, compression du nerf poplité lors d'un appui prolongé sur un plan dur) ou endogènes (défilés anatomiques, compressions nerveuses par la contraction musculaire elle-même) peuvent être responsables de majorations des atteintes ([Vinci et al., 2003](#)). Ainsi, le mode de contraction intermittent que nous avons choisi (ainsi que l'adaptation du banc à quadriceps que nous avons réalisé) n'implique pas de compressions prolongées (contre l'appui tibial ou le contre-appui poplité, ni au niveau périmusculaire), confirmant que la procédure choisie est appropriée.

En compilant toutes les données de nos sujets contrôles masculins de moins de 40 ans, nous rapportons une forte corrélation entre la perte de force au cours du test et la $VO_{2,max}$ des sujets témoignant de l'impact des qualités musculaires périphériques sur la performance lors d'un effort global. Ceci confirme donc la relation existant entre les capacités du système cardiovasculaire et les adaptations musculaires locales, notamment aérobies ([Le Chevalier et al., 1998](#)), ce qui constitue un excellent exemple de physiologie intégrative.

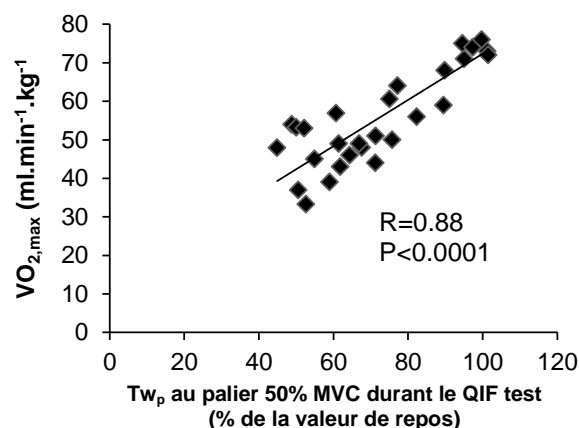


Figure 23. Consommation maximale d'oxygène ($VO_{2,max}$) au cours d'une EFX sur vélo et réponse évoquée du quadriceps (Tw_p) au cours du QIF de test dans une population d'hommes de moins de 40 ans avec des niveaux d'entraînement variés.

L'évaluation de la force et de fatigue la neuromusculaire du quadriceps peut donc constituer une alternative pour évaluer les modifications de la performance musculaire périphérique chez des patients limités par les symptômes lors de la réalisation d'un effort

maximal global comme une EFX sur cycloergomètre (Etude IV). Le développement de valeurs normales en fonction, de l'âge, du sexe et du statut d'entraînement *via* une base de données encore accrue est nécessaire pour affiner la robustesse de notre test en l'absence d'une population contrôle. Au cours de notre étude sur l'évaluation de la fonction neuromusculaire chez des patientes FMS, nous avons montré que la diminution de la force et l'exacerbation de la fatigabilité d'origine périphérique expliquent en partie la moindre tolérance à l'effort de celles-ci. Au regard de nos observations sur l'effet du statut d'entraînement sur la fatigue induite par notre test, cette faiblesse et cette moindre résistance à la fatigue sont probablement en majorité liées au déconditionnement de ces patientes. Cependant, des relations entre la fatigue musculaire et les anomalies de la nociception sont également à envisager. D'une façon générale et en considérant l'hétérogénéité de ce syndrome, l'évaluation de la sévérité de l'atteinte neuromusculaire (force, activation volontaire, fatigabilité, endurance) pourrait permettre de créer des sous-groupes dans cette population et d'assurer une meilleure individualisation des prises en charge ainsi que l'évaluation de leur efficacité (réentraînement, éducation thérapeutique, rééducation de la perception douloureuse, thérapie cognitivo-comportementale...). Des sujets présentant une fonction neuromusculaire altérée seraient peut-être plus susceptibles de bénéficier des effets positifs d'un réentraînement. Nous avons également montré que la fatigabilité périphérique est corrélée à l'augmentation de la perception de l'effort pendant l'EFX. L'évaluation de la fatigue neuromusculaire induite par l'EFX elle-même et son lien avec le caractère sous maximal des épreuves restent à étudier. Nous avons en effet montré que l'activation centrale des patientes FMS n'étaient pas différentes des contrôles, ni au repos, ni pendant le QIF test. L'exagération de la perception de l'inconfort dans les jambes, même si il est en lien avec une fatigabilité périphérique plus importante, suggère que des mécanismes centraux pourraient être impliqués dans l'arrêt prématuré de l'effort au cours de l'EFX. Il serait donc intéressant d'évaluer la fonction neuromusculaire avant et après une EFX incrémentale et d'étudier la relation de i) la force musculaire et l'activation volontaire initiale avec la sévérité de l'intolérance à l'effort ii) la fatigue périphérique et centrale induite avec la sévérité de l'intolérance à l'effort, des symptômes (inconfort dans les jambes) et le degré de sous maximalité de l'épreuve. Une telle étude est actuellement en cours de réalisation (20 patientes à ce jour). Il a récemment été montré que les afférences musculaires jouent un rôle important dans le développement de l'hyperalgésie ([Staud et al., 2009](#)). Il apparaît donc souhaitable, tant dans le cadre clinique que dans le cadre de la recherche, de mieux caractériser le retentissement périphérique musculaire du syndrome

mais également de permettre une évaluation précise des anomalies de la nociception. L'hyperalgésie peut être facilement évaluée par une diminution du seuil douloureux lors d'une pression cutanée quantifiée grâce à un dynamomètre (dolorimètre). L'évaluation des mécanismes centraux de l'hyperalgésie et des phénomènes d'anticipation de la douleur peuvent également être explorés en IRM fonctionnelle. L'intérêt renouvelé des points gâchettes myofasciaux («myofascial trigger point » ([Bennett and Goldenberg, 2011](#); [Ge et al., 2011](#))) et leur impact sur la fonction musculaire constitue également une perspective intéressante. L'étude de la relation potentielle entre l'ensemble de ces paramètres permettrait d'approfondir notre compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'intolérance à l'effort de ces patients. Il est donc souhaitable de coupler nos recherches avec des techniques issues des neurosciences et de la neurophysiologie de la douleur. Il est possible d'envisager qu'un réentraînement à l'effort (recommandé dans la prise en charge du syndrome ([Carville et al., 2008](#))) permet d'améliorer la force et la résistance à la fatigue de ces patientes ce qui peut, d'une part, augmenter la tolérance à l'effort des patientes et d'autre part, concourir à la diminution des afférences musculaires et à la régulation des anomalies de la nociception ([Staud et al., 2010](#)). La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS), utilisée notamment dans les douleurs névralgiques rebelles a récemment montré des effets antalgiques chez des patients porteur d'un FMS ([Passard et al., 2007](#); [Lefaucheur, 2008](#)), et ces derniers semblent perdurer à long terme ([Lefaucheur, 2011](#)). L'adjonction de la rTMS au réentraînement est une perspective intéressante et fait actuellement l'objet d'une étude au sein de notre laboratoire.

Un résultat surprenant de notre travail est l'absence d'une fatigabilité accrue chez des patients porteurs d'une atteinte musculaire primaire comme la FSH (Etude III) malgré les limitations de l'activité spontanée imposée par les atteintes musculaires. Ces patients sont également ceux qui présentaient la faiblesse musculaire la plus marquée suggérant des adaptations liées à une surcharge de travail chronique ([Fluck, 2006](#)). En opposition avec les précédents travaux de Shillings et al. ([2007](#)), nous avons observé que les patients FSH les plus faibles semblent présenter des capacités d'activation supérieures (Etude III). Nous pensons que l'utilisation de la stimulation magnétique et de doublets de stimulation plutôt que des trains de stimulations électriques expliquent en partie nos résultats. L'utilisation de trains de stimulation peut être douloureuse et augmenter encore l'appréhension chez ces patients fragiles ce qui pourrait engendrer une diminution de l'activation volontaire

([Schillings et al., 2007](#)). Dans cette pathologie principalement myogène, les patients sont habitués à réaliser des efforts maximaux dans les activités de leur vie quotidienne ce qui pourrait expliquer une capacité d'activation supérieure aux sujets sains. D'autres études sont nécessaires dans d'autres pathologies similaires (atteintes myogènes sans atteintes neurologiques) afin de confirmer cette hypothèse. Le rôle potentiel du volume musculaire sur les capacités d'activation est également à envisager. En effet, le quadriceps est un muscle très puissant. Lors d'une CMV, un sujet sain organise des compensations pour verrouiller par exemple son tronc pour limiter la rotation de ce dernier ou pour limiter l'ascension du bassin malgré les précautions prises pour les réduire (sangles de maintien, consignes strictes). Il est donc possible d'envisager qu'un patient présentant une faiblesse sévère du quadriceps est probablement dans une situation favorable pour réaliser une CMV, le tronc du patient constituant un point fixe suffisamment lourd. Au-delà de ces considérations biomécaniques, nos résultats montrent également que les patients FSH présentent un niveau d'activation volontaire supérieure à ceux des contrôles lors de contractions sous maximales. Ce résultat pourrait impliquer une perception de l'effort supérieure chez ces patients qui utilisent déjà leurs muscles à des niveaux de forces relatives bien plus élevés que les sujets sains dans les activités de la vie quotidienne. Chez les patients neuromusculaires (Etude III) nous avons également montré que la qualité de vie des patients ainsi que leur perception du handicap était principalement liée à la faiblesse et non à la fatigabilité musculaire (similaire à celle des contrôles). Le principe de notre protocole de fatigue était de soumettre le muscle à des contractions répétées, à un pourcentage de la FMV du patient. Si nous avions utilisé un protocole non relatif à la FMV en utilisant par exemple une FMV prédite ([Hogrel et al., 2007](#); [Swallow et al., 2007b](#)), les conclusions auraient évidemment été fortement différentes. La quantité de fatigue induit par un tel travail aurait été plus grande chez les patients que chez les contrôles. Ainsi, l'impact clinique de la fatigue neuromusculaire pourrait également être apprécié en évaluant la fatigue induite par des tâches de la vie quotidienne réalisées. Il est fort probable que la fatigabilité neuromusculaire joue un rôle plus marqué dans de telles conditions. En revanche, l'utilisation de notre procédure dans le suivi et l'évaluation des effets d'une prise en charge sur la fonction neuromusculaire paraît tout à fait adaptée et nous évaluons actuellement l'effet d'un entraînement aérobie dans un groupe de patients FSH.

Une limitation potentielle de notre procédure est que la cible de force des paliers est calculée en fonction de la FMV du patient. Ainsi, un patient présentant un niveau d'activation volontaire très abaissé est susceptible de réaliser le test à une moindre intensité. Ceci expliquant probablement les résultats d'études ayant retrouvées une moindre fatigabilité de patients neuromusculaires comparés à une population contrôle ([Schillings et al., 2007](#)). La détermination de la force maximale « réelle » à partir du déficit d'activation (extrapolation) et sa prise en compte pour le calcul des paliers de contraction au cours du test est une alternative pour limiter cet effet. Cette limite est relative pour un suivi intra-individuel.

Au cours de tous les travaux présentés dans cette thèse, nous avons utilisé le stimulateur à 100% de sa puissance maximale. Bien que nous ayons obtenu une stimulation supramaximale chez le sujet sain normopondéré, nous avons rencontré des limites à l'obtention d'une telle stimulation chez certains patients. Chez les patients FSH (Etude III), nous avons observé que la stimulation est applicable et reproductible chez ~70% des sujets testés. Dans 30% des cas, nous n'avons pu obtenir une stimulation supramaximale du quadriceps. Il est bien connu que les patients dystrophiques présentent un pourcentage de masse grasse corporelle généralement plus élevé, même sans surpoids important (qui pourrait être sous-estimé avec la technique des plis cutanés). Ceci contribue très probablement à augmenter la distance entre la bobine et le nerf fémoral ce qui réduit l'intensité du champ magnétique et limite donc l'induction d'une dépolarisation au niveau du nerf ([Tomazin et al., 2011](#)). Dans la CMT (Etude III), l'atteinte démyélinisante est connue pour ralentir la vitesse de conduction et semble également altérer l'excitabilité nerf ([Meulstee et al., 1997](#); [Nodera et al., 2004](#)). Il est ainsi concevable que l'altération de la conduction saltatoire (voire axonale à un stade plus avancé) engendre également une plus grande déperdition du PA le long du nerf. Il est également important de noter que notre échantillon de CMT comprenait ~60% de femmes, présentant une adiposité plus élevée ce qui a pu contribuer, en partie, à une diminution de l'intensité de stimulation comme évoqué ci-dessus. Evaluer la faisabilité de la neurostimulation électrique en utilisant le même protocole de fatigue chez ces patients est une perspective intéressante. Le surpoids étant une comorbidité fréquente dans les pathologies chroniques, une évolution des stimulateurs et des bobines est nécessaire afin de contourner ses limites et d'utiliser la stimulation magnétique dans un nombre plus importants de patients.

Les travaux sur la BPCO constituent les études pionnières dans l'utilisation de la neurostimulation magnétique pour évaluer dans la fonction neuromusculaire périphérique mais également respiratoire chez le patient ([Polkey et al., 1996a, b](#)). Nous n'avons pas appliqué le QIF test dans cette population mais de d'évaluations similaires du quadriceps et l'évaluation de leurs relations avec la tolérance à l'effort, les symptômes au cours de l'exercice et les altérations musculaires locales ont déjà été réalisées ([Saey et al., 2003](#); [Swallow et al., 2007b](#)). Cette perspective reste néanmoins intéressante pour mieux comprendre l'intolérance à l'effort dans cette pathologie impliquant des altérations du transport de l'O₂, susceptible d'influencer de façon variable la fatigabilité musculaire lors d'un effort local ou plus global. Notre contribution dans ce champ a donc résidé dans l'étude des mécanismes limitants la tolérance à l'effort de patients BPCO en évaluant les relations entre les anomalies de la ventilation, de la fonction des muscles respiratoires, de la fonction musculaire périphérique, de la tolérance à l'exercice et des symptômes perçus. (Etude V). Nous avons observé une fatigue significative du diaphragme après une EFX à charge constante à haute intensité, tandis qu'une fatigue significative des abdominaux à l'échelle du groupe n'a pas été observée. Ces résultats contrastent notamment avec les précédentes données de la littérature ([Mador et al., 2000](#); [Hopkinson et al., 2010](#)), éventuellement du fait de l'utilisation de réponses évoquées potentiées ([Kufel et al., 2002](#)) alors que les études précédentes utilisaient des réponses évoquées non potentiées. Les adaptations des muscles respiratoires face à la distension (statique et dynamique) et à l'augmentation de la demande ventilatoire entraînent notamment une augmentation des capacités oxydatives ([Orozco-Levi et al., 1999](#)). Cet élément a souvent servi d'argument pour expliquer l'absence de fatigue du diaphragme chez le BPCO. Nos résultats montrent que ces adaptations ne protègent pas les muscles respiratoires des patients BPCO que nous avons testés d'un développement d'une fatigue du diaphragme significative. Dans notre étude, la fatigue du diaphragme et du quadriceps semble être corrélés ce qui peut en partie confirmer l'interaction de la fatigue des muscles respiratoires sur la fatigue des muscles locomoteurs en fonctionnement ([Amann et al., 2010](#)). Nous avons également montré que les sujets qui développent le plus d'hyperinflation dynamique seraient moins exposés à une fatigue des muscles respiratoires en faisant l'hypothèse que la configuration thoraco-abdominale des patients présentant un haut degré d'hyperinflation dynamique induirait un aplatissement du diaphragme qui limiterait sa participation à la génération d'un flux inspiratoire ([De Troyer, 1997](#); [McKenzie et al., 2009](#)). Nous n'avons pas eu dans ce travail les moyens d'évaluer de façon précise la contribution des muscles extra-diaphragmatiques

dans le travail inspiratoire au cours de l'exercice, mais il semble plausible d'envisager une plus forte contribution des muscles accessoires chez les patients les plus hyperinflateurs. L'analyse de pression gastrique et œsophagienne pendant l'exercice aurait facilité la description du phénomène. Des outils tels que la pléthysmographie par bandes ou l'EMG auraient également pu être utilisés au cours de l'effort pour mieux caractériser la ventilation et le recrutement des muscles respiratoires accessoires. Nous avons montré que la fatigue des muscles respiratoires et locomoteurs pouvait être présente à des degrés différents selon les patients. Ce dernier point suggère encore une fois l'existence de plusieurs profils de réponse à l'effort chez le BPCO. Ces éléments distinctifs entre patients pourraient contribuer à l'amélioration de l'individualisation des prises en charges. Par exemple, des sujets présentant un niveau élevé de fatigabilité des muscles respiratoires pourraient tirer un meilleur bénéfice d'un réentraînement des muscles respiratoires, que des patients qui présenteraient seulement une fatigabilité importante du quadriceps à l'exercice (voir Etude VI) ([Mador et al., 2005](#)) .

Les difficultés rencontrées lors de l'évaluation de la force des muscles respiratoires par manométrie gastro-œsophagienne suscitent des interrogations sur la possibilité de réaliser des études à grande échelle avec cette technique. La mesure des pressions évoquées à la bouche et l'utilisation d'un couplage entre le stimulateur et la pression à la bouche est une alternative intéressante pour prévenir une fermeture de la glotte lors de la stimulation ([Kabitz et al., 2007](#)) mais la qualité du reflet pression alvéolaire-pression buccale est fortement remis en cause en cas d'obstruction ([Similowski et al., 1993](#)). Il serait tout de même intéressant de vérifier ces résultats chez le BPCO en utilisant la procédure de Kabitz et al. ([2007](#)). La stimulation phrénique bilatérale antérieure constitue également une possibilité intéressante en termes de supramaximalité comme le suggère des travaux chez le chien ([Lin et al., 2005](#)). Evaluer les différences entre la stimulation magnétique postérieure et la stimulation bilatérale antérieure dans le but d'atteindre une stimulation supramaximale est donc une perspective intéressante.

Au-delà des mécanismes de limitation de l'effort, l'évaluation de la fatigue neuromusculaire pourrait dans les prochaines années jouer un rôle prépondérant dans la compréhension des facteurs déterminants de la réponse à un réentraînement à l'effort. Il a récemment été montré que les patients BPCO qui développent le plus de fatigue du quadriceps après les séances augmentent de façon supérieure leur périmètre de marche et

leur qualité de vie ([Burtin et al., 2012](#)). Il n'existe pas à ce jour de données permettant de recommander un niveau de fatigue nécessaire pour obtenir des effets significatifs. Quelle que soit la pathologie, la réalisation d'études à ce sujet est sans aucun doute, une perspective particulièrement intéressante de l'évaluation de la fatigue dans le contexte clinique.

En conclusion, l'évaluation de la fonction neuromusculaire apparaît d'une importance majeure dans la compréhension des mécanismes limitants la tolérance à l'exercice chez le sujet sain et chez le patient. L'altération de la fonction neuromusculaire constituant le dénominateur commun d'une majorité de pathologies chroniques, la diffusion de son évaluation est enjeu important pour mieux caractériser les patients, adapter les prises en charge et juger de leur efficacité dans un contexte de recherche et d'exercice.

BIBLIOGRAPHIE

- Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J, Apolone G, Bucquet D, Bullinger M, Bungay K, Fukuhara S, Gandek B, Keller S, et al. (1992) International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 1:349-351.
- Adsuar JC, Olivares PR, del Pozo-Cruz B, Parraca JA, Gusi N (2011) Test-retest reliability of isometric and isokinetic knee extension and flexion in patients with fibromyalgia: evaluation of the smallest real difference. *Arch Phys Med Rehabil* 92:1646-1651.
- Aguilaniu B, Richard R, Costes F, Bart F, Martinat Y, Stach B, Denjean A, Scientific Council of the French Lung S (2007) [Cardiopulmonary exercise testing]. *Revue des maladies respiratoires* 24:2S111-160.
- Ahdab R, Ayache SS, Brugieres P, Goujon C, Lefaucheur JP (2010) Comparison of "standard" and "navigated" procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology* 40:27-36.
- Alfano LN, Lowes LP, Flanigan KM, Mendell JR (2012) Correlation of knee strength to functional outcomes in becker muscular dystrophy. *Muscle Nerve*.
- Allen GM, Gandevia AS, Middleton J (1997) Quantitative assessments of elbow flexor muscle performance using twitch interpolation in post-polio patients: no evidence for deterioration. *Brain* 120 (Pt 4):663-672.
- Allen GM, Gandevia SC, Neering IR, Hickie I, Jones R, Middleton J (1994) Muscle performance, voluntary activation and perceived effort in normal subjects and patients with prior poliomyelitis. *Brain* 117 (Pt 4):661-670.
- Allman BL, Rice CL (2002) Neuromuscular fatigue and aging: central and peripheral factors. *Muscle Nerve* 25:785-796.
- Amann M, Regan MS, Kobitarty M, Eldridge MW, Boutellier U, Pegelow DF, Dempsey JA (2010) Impact of pulmonary system limitations on locomotor muscle fatigue in patients with COPD. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 299:R314-324.
- Amato MP, Ponziani G, Rossi F, Liedl CL, Stefanile C, Rossi L (2001) Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability. *Mult Scler* 7:340-344.
- American Thoracic Society/European Respiratory S (2002) ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 166:518-624.
- Angelini C, Tasca E (2012) Fatigue in muscular dystrophies. *Neuromuscular disorders : NMD* 22 Suppl 3:S214-220.
- Atkinson G, Nevill AM (1998) Statistical methods for assessing measurement error (reliability) in variables relevant to sports medicine. *Sports Med* 26:217-238.

- Bachasson D, Millet GY, Decorte N, Wuyam B, Levy P, Verges S (2012a) Quadriceps function assessment using an incremental test and magnetic neurostimulation: a reliability study. *J Electromyogr Kinesiol*.
- Bachasson D, Guinot M, Wuyam B, Favre-Juvin A, Millet GY, Levy P, Verges S (2012b) Neuromuscular fatigue and exercise capacity in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*.
- Balady GJ et al. (2010) Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 122:191-225.
- Baratta R, Solomonow M, Zhou BH, Letson D, Chuinard R, D'Ambrosia R (1988) Muscular coactivation. The role of the antagonist musculature in maintaining knee stability. *Am J Sports Med* 16:113-122.
- Barker AT, Garnham CW, Freeston IL (1991) Magnetic nerve stimulation: the effect of waveform on efficiency, determination of neural membrane time constants and the measurement of stimulator output. *Electroencephalography and clinical neurophysiology Supplement* 43:227-237.
- Barro M, Carnac G, Flavier S, Mercier J, Vassetzky Y, Laoudj-Chenivresse D (2010) Myoblasts from affected and non-affected FSHD muscles exhibit morphological differentiation defects. *Journal of cellular and molecular medicine* 14:275-289.
- Belman MJ, Mittman C (1980) Ventilatory muscle training improves exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am Rev Respir Dis* 121:273-280.
- Bengtsson A (2002) The muscle in fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford)* 41:721-724.
- Bennett RM, Goldenberg DL (2011) Fibromyalgia, myofascial pain, tender points and trigger points: splitting or lumping? *Arthritis research & therapy* 13:117.
- Bennett RM, Clark SR, Goldberg L, Nelson D, Bonafede RP, Porter J, Specht D (1989) Aerobic fitness in patients with fibrositis. A controlled study of respiratory gas exchange and 133xenon clearance from exercising muscle. *Arthritis Rheum* 32:454-460.
- Berciano J, Gallardo E, Garcia A, Ramon C, Infante J, Combarros O (2010) Clinical progression in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication: clinico-electrophysiological and MRI longitudinal study of a family. *Journal of neurology* 257:1633-1641.
- Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, Maltais F (1998) Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 158:629-634.

- Bickford RG, Fremming BD (1965) Neuronal stimulation by pulsed magnetic fields in animals and man. In Digest of the 6th Internat. Conf. Medical Electronics and Biological Engineering, p. 112, IFMBE, .
- Bigland-Ritchie B, Woods JJ (1984) Changes in muscle contractile properties and neural control during human muscular fatigue. *Muscle Nerve* 7:691-699.
- Bigland-Ritchie B, Jones DA, Hosking GP, Edwards RH (1978) Central and peripheral fatigue in sustained maximum voluntary contractions of human quadriceps muscle. *Clinical science and molecular medicine* 54:609-614.
- Bilodeau M (2006) Central fatigue in continuous and intermittent contractions of triceps brachii. *Muscle Nerve* 34:205-213.
- Bland JM, Altman DG (1986) Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1:307-310.
- Boerio D, Lefaucheur JP, Bassez G, Hogrel JY (2012) Central and peripheral components of exercise-related fatigability in myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurol Scand* 125:38-46.
- Bruton JD, Place N, Yamada T, Silva JP, Andrade FH, Dahlstedt AJ, Zhang SJ, Katz A, Larsson NG, Westerblad H (2008) Reactive oxygen species and fatigue-induced prolonged low-frequency force depression in skeletal muscle fibres of rats, mice and SOD2 overexpressing mice. *J Physiol* 586:175-184.
- Burgmer M, Pogatzki-Zahn E, Gaubitz M, Wessoleck E, Heuft G, Pfleiderer B (2009) Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia. *Neuroimage* 44:502-508.
- Burtin C, Saey D, Saglam M, Langer D, Gosselink R, Janssens W, Decramer M, Maltais F, Troosters T (2012) Effectiveness of exercise training in patients with COPD: the role of muscle fatigue. *Eur Respir J* 40:338-344.
- Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Peloso PM, Barber KA (2008) Exercise for fibromyalgia: a systematic review. *J Rheumatol* 35:1130-1144.
- Buskila D, Neumann L, Vaisberg G, Alkalay D, Wolfe F (1997) Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. A controlled study of 161 cases of traumatic injury. *Arthritis Rheum* 40:446-452.
- Cairns SP, Hing WA, Slack JR, Mills RG, Loiselle DS (1998) Role of extracellular [Ca²⁺] in fatigue of isolated mammalian skeletal muscle. *J Appl Physiol* 84:1395-1406.
- Carbonell-Baeza A, Aparicio VA, Sjostrom M, Ruiz JR, Delgado-Fernandez M (2011) Pain and functional capacity in female fibromyalgia patients. *Pain Med* 12:1667-1675.
- Carli G, Suman AL, Biasi G, Marcolongo R (2002) Reactivity to superficial and deep stimuli in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain* 100:259-269.

- Caron MA, Debigare R, Dekhuijzen PN, Maltais F (2009) Comparative assessment of the quadriceps and the diaphragm in patients with COPD. *J Appl Physiol* 107:952-961.
- Carville SF et al. (2008) EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Annals of the rheumatic diseases* 67:536-541.
- Celli BR, MacNee W, Force AET (2004) Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 23:932-946.
- Chaudhuri A, Behan PO (2004) Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 363:978-988.
- Chiu C-S, Weber H, Adamski S, Rauch A, Gentile MA, Alves SE, Kath G, Flores O, Wilkinson HA (2011) Non-invasive muscle contraction assay to study rodent models of sarcopenia. *BMC musculoskeletal disorders* 12:246-246.
- Clark BC, Cook SB, Ploutz-Snyder LL (2007) Reliability of techniques to assess human neuromuscular function in vivo. *J Electromyogr Kinesiol* 17:90-101.
- Clark BC, Collier SR, Manini TM, Ploutz-Snyder LL (2005) Sex differences in muscle fatigability and activation patterns of the human quadriceps femoris. *Eur J Appl Physiol* 94:196-206.
- Colombo R, Mazzini L, Mora G, Parenzan R, Creola G, Pirali I, Minuco G (2000) Measurement of isometric muscle strength: a reproducibility study of maximal voluntary contraction in normal subjects and amyotrophic lateral sclerosis patients. *Med Eng Phys* 22:167-174.
- Cook DB, Nagelkirk PR, Poluri A, Mores J, Natelson BH (2006) The influence of aerobic fitness and fibromyalgia on cardiorespiratory and perceptual responses to exercise in patients with chronic fatigue syndrome. *Arthritis Rheum* 54:3351-3362.
- Cooper CB (2009) Desensitization to dyspnea in COPD with specificity for exercise training mode. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 4:33-43.
- Corona BT, Balog EM, Doyle JA, Rupp JC, Luke RC, Ingalls CP (2010) Junctophilin damage contributes to early strength deficits and EC coupling failure after eccentric contractions. *Am J Physiol Cell Physiol* 298:C365-376.
- Coronell C, Orozco-Levi M, Mendez R, Ramirez-Sarmiento A, Galdiz JB, Gea J (2004) Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with COPD. *Eur Respir J* 24:129-136.
- Couillard A, Maltais F, Saey D, Debigare R, Michaud A, Koechlin C, LeBlanc P, Prefaut C (2003) Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 167:1664-1669.
- Cup EH, Pieterse AJ, Ten Broek-Pastoor JM, Munneke M, van Engelen BG, Hendricks HT, van der Wilt GJ, Oostendorp RA (2007) Exercise therapy and other types of

- physical therapy for patients with neuromuscular diseases: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 88:1452-1464.
- d'Arsonval JA (1896) Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 2: 450-1. In.
- de Haan A, Gerrits KH, de Ruiter CJ (2009) Counterpoint: the interpolated twitch does not provide a valid measure of the voluntary activation of muscle. *J Appl Physiol* 107:355-357; discussion 357-358.
- De Troyer A (1997) Effect of hyperinflation on the diaphragm. *Eur Respir J* 10:708-713.
- De Troyer A, Estenne M (1995) The respiratory system in neuromuscular disorders. New York: Dekker.
- Debigare R, Cote CH, Maltais F (2001) Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. Clinical relevance and mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1712-1717.
- Debold EP (2012) Recent insights into muscle fatigue at the cross-bridge level. *Frontiers in physiology* 3:151.
- Decorte N, Lafaix PA, Millet GY, Wuyam B, Verges S (2012) Central and peripheral fatigue kinetics during exhaustive constant-load cycling. *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 22:381-391.
- Decramer M, Gosselink R, Troosters T, Verschueren M, Evers G (1997) Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J* 10:417-423.
- Dellorusso C, Crawford RW, Chamberlain JS, Brooks SV (2001) Tibialis anterior muscles in mdx mice are highly susceptible to contraction-induced injury. *J Muscle Res Cell Motil* 22:467-475.
- Dempsey JA, Romer L, Rodman J, Miller J, Smith C (2006) Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respir Physiol Neurobiol* 151:242-250.
- Dempsey JA, Miller JD, Romer L, Amann M, Smith CA (2008) Exercise-induced respiratory muscle work: effects on blood flow, fatigue and performance. *Adv Exp Med Biol* 605:209-212.
- Deschênes D, Pepin V, Saey D, LeBlanc P, Maltais F (2006) Contractile fatigue, locus of symptom limitation and exercise response to bronchodilation in COPD. *Eur Respir J*:637s.
- Di Giulio C, Daniele F, Tipton CM (2006) Angelo Mosso and muscular fatigue: 116 years after the first Congress of Physiologists: IUPS commemoration. *Advances in physiology education* 30:51-57.

- Di Lazzaro V, Oliviero A, Tonali PA, Felicetti L, De Marco MB, Saturno E, Pilato F, Pescatori M, Dileone M, Pasqualetti P, Ricci E (2004) Changes in motor cortex excitability in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscular disorders* : NMD 14:39-45.
- Dimitrova NA, Dimitrov GV (2003) Interpretation of EMG changes with fatigue: facts, pitfalls, and fallacies. *J Electromyogr Kinesiol* 13:13-36.
- Durnin JV, Womersley J (1974) Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 32:77-97.
- Edwards RH (1981) Human muscle function and fatigue. *Ciba Foundation symposium* 82:1-18.
- Edwards RH, Hyde S (1977) Methods of measuring muscle strength and fatigue. *Physiotherapy* 63:51-55.
- El Mhandi L, Millet GY, Calmels P, Richard A, Oullion R, Gautheron V, Feasson L (2008) Benefits of interval-training on fatigue and functional capacities in Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve* 37:601-610.
- Enoka RM (1995) Mechanisms of muscle fatigue: Central factors and task dependency. *J Electromyogr Kinesiol* 5:141-149.
- Enoka RM (2008) *Neuromechanics of human movement* (4rd Ed). Human kinetics.
- Enoka RM (2012) Muscle fatigue - from motor units to clinical symptoms. *J Biomech* 45:427-433.
- Enoka RM, Stuart DG (1992) Neurobiology of muscle fatigue. *J Appl Physiol* 72:1631-1648.
- Feasson L, Camdessanche JP, El Mandhi L, Calmels P, Millet GY (2006) Fatigue and neuromuscular diseases. *Annales de readaptation et de medecine physique : revue scientifique de la Societe francaise de reeducation fonctionnelle de readaptation et de medecine physique* 49:289-300, 375-284.
- Fitch S, McComas A (1985) Influence of human muscle length on fatigue. *J Physiol* 362:205-213.
- Fluck M (2006) Functional, structural and molecular plasticity of mammalian skeletal muscle in response to exercise stimuli. *J Exp Biol* 209:2239-2248.
- Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L, Bravo R, Rigonatti SP, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS (2006) A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 54:3988-3998.

- Friedman SD, Poliachik SL, Carter GT, Budech CB, Bird TD, Shaw DW (2012) The magnetic resonance imaging spectrum of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 45:500-506.
- Fuglevand AJ, Zackowski KM, Huey KA, Enoka RM (1993) Impairment of neuromuscular propagation during human fatiguing contractions at submaximal forces. *J Physiol* 460:549-572.
- Gagnon P, Saey D, Vivodtzev I, Laviolette L, Mainguy V, Milot J, Provencher S, Maltais F (2009) Impact of preinduced quadriceps fatigue on exercise response in chronic obstructive pulmonary disease and healthy subjects. *J Appl Physiol* 107:832-840.
- Gallardo E, Garcia A, Combarros O, Berciano J (2006) Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication: spectrum of clinical and magnetic resonance imaging features in leg and foot muscles. *Brain* 129:426-437.
- Gandevia SC (2001) Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev* 81:1725-1789.
- Gandevia SC, Allen GM, Middleton J (2000) Post-polio syndrome: assessments, pathophysiology and progression. *Disabil Rehabil* 22:38-42.
- Gayda M, Merzouk A, Choquet D, Ahmaidi S (2005) Assessment of skeletal muscle fatigue in men with coronary artery disease using surface electromyography during isometric contraction of quadriceps muscles. *Arch Phys Med Rehabil* 86:210-215.
- Ge HY, Fernandez-de-Las-Penas C, Yue SW (2011) Myofascial trigger points: spontaneous electrical activity and its consequences for pain induction and propagation. *Chinese medicine* 6:13.
- Gea JG, Pasto M, Carmona MA, Orozco-Levi M, Palomeque J, Broquetas J (2001) Metabolic characteristics of the deltoid muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 17:939-945.
- Geddes EL, O'Brien K, Reid WD, Brooks D, Crowe J (2008) Inspiratory muscle training in adults with chronic obstructive pulmonary disease: an update of a systematic review. *Respiratory medicine* 102:1715-1729.
- Gething AD, Williams M, Davies B (2004) Inspiratory resistive loading improves cycling capacity: a placebo controlled trial. *British journal of sports medicine* 38:730-736.
- Goes SM, Leite N, Shay BL, Homann D, Stefanello JM, Rodacki AL (2012) Functional capacity, muscle strength and falls in women with fibromyalgia. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*.
- Goldstein JA, McNally EM (2010) Mechanisms of muscle weakness in muscular dystrophy. *The Journal of general physiology* 136:29-34.

- Gosker HR, Zeegers MP, Wouters EF, Schols AM (2007) Muscle fibre type shifting in the vastus lateralis of patients with COPD is associated with disease severity: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 62:944-949.
- Gosker HR, Lencer NH, Franssen FM, van der Vusse GJ, Wouters EF, Schols AM (2003) Striking similarities in systemic factors contributing to decreased exercise capacity in patients with severe chronic heart failure or COPD. *Chest* 123:1416-1424.
- Gosselink R, Troosters T, Decramer M (1996) Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 153:976-980.
- Gosselink R, Troosters T, Decramer M (2000) Distribution of muscle weakness in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation* 20:353-360.
- Gosselink R, De Vos J, van den Heuvel SP, Segers J, Decramer M, Kwakkel G (2011) Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? *Eur Respir J* 37:416-425.
- Grabiner MD, Koh TJ, Lundin TM, Jahnigen DW (1993) Kinematics of recovery from a stumble. *Journal of gerontology* 48:M97-102.
- Grabljevec K, Burger H, Kersevan K, Valencic V, Marincek C (2005) Strength and endurance of knee extensors in subjects after paralytic poliomyelitis. *Disabil Rehabil* 27:791-799.
- Griggs RC, Donohoe KM, Utell MJ, Goldblatt D, Moxley RT, 3rd (1981) Evaluation of pulmonary function in neuromuscular disease. *Arch Neurol* 38:9-12.
- Gruet M, Vallier JM, Mely L, Brisswalter J (2010) Long term reliability of EMG measurements in adults with cystic fibrosis. *J Electromyogr Kinesiol* 20:305-312.
- Gruet M, Temesi J, Rupp T, Levy P, Millet GY, Verges S (2013) Stimulation of the motor cortex and corticospinal tract to assess human muscle fatigue. *Neuroscience* 231:384-399.
- Guenette JA, Webb KA, O'Donnell DE (2012) Does dynamic hyperinflation contribute to dyspnoea during exercise in patients with COPD? *Eur Respir J* 40:322-329.
- Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW (1987) A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 42:773-778.
- Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL (1996) Quantification of intensity of sensations during muscular work by normal subjects. *J Appl Physiol* 81:1156-1161.
- Han TR, Shin HI, Kim IS (2006) Magnetic stimulation of the quadriceps femoris muscle: comparison of pain with electrical stimulation. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists* 85:593-599.

- Harkness EF, Macfarlane GJ, Nahit E, Silman AJ, McBeth J (2004) Mechanical injury and psychosocial factors in the work place predict the onset of widespread body pain: a two-year prospective study among cohorts of newly employed workers. *Arthritis Rheum* 50:1655-1664.
- Harms CA, Wetter TJ, St Croix CM, Pegelow DF, Dempsey JA (2000) Effects of respiratory muscle work on exercise performance. *J Appl Physiol* 89:131-138.
- Hartman MJ, Ryan ED, Cramer JT, Bemben MG (2011) The effects of fatigue of the plantar flexors on peak torque and voluntary activation in untrained and resistance-trained men. *Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association* 25:527-532.
- Henriksen M, Lund H, Christensen R, Jespersen A, Dreyer L, Bennett RM, Danneskiold-Samsoe B, Bliddal H (2009) Relationships between the fibromyalgia impact questionnaire, tender point count, and muscle strength in female patients with fibromyalgia: a cohort study. *Arthritis Rheum* 61:732-739.
- Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C, Rau G (2000) Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol* 10:361-374.
- Hogrel JY, Payan CA, Ollivier G, Tanant V, Attarian S, Couillandre A, Dupeyron A, Lacomblez L, Doppler V, Meininger V, Tranchant C, Pouget J, Desnuelle C (2007) Development of a French isometric strength normative database for adults using quantitative muscle testing. *Arch Phys Med Rehabil* 88:1289-1297.
- Holm P, Sattler A, Fregosi RF (2004) Endurance training of respiratory muscles improves cycling performance in fit young cyclists. *BMC physiology* 4:9.
- Hopkins WG (2000) Measures of reliability in sports medicine and science. *Sports Med* 30:1-15.
- Hopkins WG (2002) Reliability from consecutive pairs of trials (Excel spreadsheet). In: A new view of statistics. Internet Society of Sport Science. Available from URL: <http://www.sportsci.org/resource/stats/xrely.xls>
- Hopkinson NS, Dayer MJ, Moxham J, Polkey MI (2010) Abdominal muscle fatigue following exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory research* 11:15.
- Hopkinson NS, Dayer MJ, Antoine-Jonville S, Swallow EB, Porcher R, Vazir A, Poole-Wilson P, Polkey MI (2012) Central and peripheral quadriceps fatigue in congestive heart failure. *Int J Cardiol*.
- Horemans HL, Beelen A, Nollet F, Jones DA, Lankhorst GJ (2004) Reproducibility of maximal quadriceps strength and its relationship to maximal voluntary activation in postpoliomyelitis syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 85:1273-1278.

- Hulsmann M, Quittan M, Berger R, Crevenna R, Springer C, Nuhr M, Mortl D, Moser P, Pacher R (2004) Muscle strength as a predictor of long-term survival in severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 6:101-107.
- Hunter SK (2009) Sex differences and mechanisms of task-specific muscle fatigue. *Exerc Sport Sci Rev* 37:113-122.
- Illi SK, Held U, Frank I, Spengler CM (2012) Effect of respiratory muscle training on exercise performance in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 42:707-724.
- Inaba H, Miyaji K, Kaneko Y, Ohtsuka T, Ezure M, Tambara K, Takamoto S, Omata S (2000) Use of tactile stiffness to detect fatigue in the latissimus dorsi muscle. *Artificial organs* 24:808-815.
- Jacobsen S, Wildschiodtz G, Danneskiold-Samsøe B (1991) Isokinetic and isometric muscle strength combined with transcutaneous electrical muscle stimulation in primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 18:1390-1393.
- Johnson BD, Babcock MA, Suman OE, Dempsey JA (1993) Exercise-induced diaphragmatic fatigue in healthy humans. *J Physiol* 460:385-405.
- Jones NL, Killian KJ (2000) Exercise limitation in health and disease. *N Engl J Med* 343:632-641.
- Jones PR, Pearson J (1969) Anthropometric determination of leg fat and muscle plus bone volumes in young male and female adults. *J Physiol* 204:63P-66P.
- Kabitz HJ, Waltersbacher S, Walker D, Windisch W (2007) Inspiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease depending on disease severity. *Clin Sci (Lond)* 113:243-249.
- Kan HE, Scheenen TW, Wohlgemuth M, Klomp DW, van Loosbroek-Wagenmans I, Padberg GW, Heerschap A (2009) Quantitative MR imaging of individual muscle involvement in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscular disorders* : NMD 19:357-362.
- Katayama K, Amann M, Pegelow DF, Jacques AJ, Dempsey JA (2007) Effect of arterial oxygenation on quadriceps fatigability during isolated muscle exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292:R1279-1286.
- Keenan KG, Farina D, Maluf KS, Merletti R, Enoka RM (2005) Influence of amplitude cancellation on the simulated surface electromyogram. *J Appl Physiol* 98:120-131.
- Keens TG, Krastins IR, Wannamaker EM, Levison H, Crozier DN, Bryan AC (1977) Ventilatory muscle endurance training in normal subjects and patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 116:853-860.

- Keller ML, Pruse J, Yoon T, Schlinder-Delap B, Harkins A, Hunter SK (2011) Supraspinal fatigue is similar in men and women for a low-force fatiguing contraction. *Med Sci Sports Exerc* 43:1873-1883.
- Kellis E, Baltzopoulos V (1996) The effects of normalization method on antagonistic activity patterns during eccentric and concentric isokinetic knee extension and flexion. *J Electromyogr Kinesiol* 6:235-245.
- Kellis E, Baltzopoulos V (1998) Muscle activation differences between eccentric and concentric isokinetic exercise. *Med Sci Sports Exerc* 30:1616-1623.
- Kent-Braun JA, Ng AV, Doyle JW, Towse TF (2002) Human skeletal muscle responses vary with age and gender during fatigue due to incremental isometric exercise. *J Appl Physiol* 93:1813-1823.
- Khedr EM, Ahmed MA, Hamdy A, Shawky OA (2011) Cortical excitability of amyotrophic lateral sclerosis: transcranial magnetic stimulation study. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology* 41:73-79.
- Koechlin C, Couillard A, Simar D, Cristol JP, Bellet H, Hayot M, Prefaut C (2004) Does oxidative stress alter quadriceps endurance in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 169:1022-1027.
- Kop WJ, Lyden A, Berlin AA, Ambrose K, Olsen C, Gracely RH, Williams DA, Clauw DJ (2005) Ambulatory monitoring of physical activity and symptoms in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Arthritis Rheum* 52:296-303.
- Koppers RJ, Vos PJ, Folgering HT (2006) Tube breathing as a new potential method to perform respiratory muscle training: safety in healthy volunteers. *Respiratory medicine* 100:714-720.
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD (1989) The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of neurology* 46:1121-1123.
- Kufel TJ, Pineda LA, Mador MJ (2002) Comparison of potentiated and unpotentiated twitches as an index of muscle fatigue. *Muscle Nerve* 25:438-444.
- Kyroussis D, Mills GH, Polkey MI, Hamnegard CH, Koulouris N, Green M, Moxham J (1996) Abdominal muscle fatigue after maximal ventilation in humans. *J Appl Physiol* 81:1477-1483.
- Laghi F (2009) Advancing femoral nerve stimulation into the stage of science. *J Appl Physiol* 106:356-357.
- Lattier G, Millet GY, Maffiuletti NA, Babault N, Lepers R (2003) Neuromuscular differences between endurance-trained, power-trained, and sedentary subjects. *Journal of Strength and Conditioning Research* 17:514-521.

- Le Chevalier JM, Vandewalle H, Vallier JM, Wolff M, Stein JF (1998) Peak power and pulmonary oxygen uptake during knee extension exercise--comparisons among different incremental protocols. *European journal of applied physiology and occupational physiology* 78:441-447.
- Lean ME, Han TS, Deurenberg P (1996) Predicting body composition by densitometry from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 63:4-14.
- Leddy JJ, Limprasertkul A, Patel S, Modlich F, Buyea C, Pendergast DR, Lundgren CE (2007) Isocapnic hyperpnea training improves performance in competitive male runners. *Eur J Appl Physiol* 99:665-676.
- Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG (2012) Candidate gene studies of fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology international* 32:417-426.
- Lefaucheur JP (2008) Use of repetitive transcranial magnetic stimulation in pain relief. *Expert Rev Neurother* 8:799-808.
- Lefaucheur JP (2011) Is rTMS a therapeutic option in chronic pain syndrome? Insights from the treatment of fibromyalgia. *Pain* 152:1447-1448.
- Leith DE, Bradley M (1976) Ventilatory muscle strength and endurance training. *J Appl Physiol* 41:508-516.
- Lepers R, Hausswirth C, Maffiuletti N, Brisswalter J, van Hoecke J (2000) Evidence of neuromuscular fatigue after prolonged cycling exercise. *Med Sci Sports Exerc* 32:1880-1886.
- Levenez M, Garland SJ, Klass M, Duchateau J (2008) Cortical and spinal modulation of antagonist coactivation during a submaximal fatiguing contraction in humans. *J Neurophysiol* 99:554-563.
- Levine S, Weiser P, Gillen J (1986) Evaluation of a ventilatory muscle endurance training program in the rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 133:400-406.
- Light AR, Vierck CJ, Light KC (2010) Myalgia and Fatigue: Translation from Mouse Sensory Neurons to Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndromes. In: *Translational Pain Research: From Mouse to Man* (Kruger L, Light AR, eds). Boca Raton, FL.
- Lin VW, Zhu E, Sasse SA, Sassoon C, Hsiao IN (2005) Optimal arrangement of magnetic coils for functional magnetic stimulation of the inspiratory muscles in dogs. *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering : a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 13:490-496.
- Lindeman E, Spaans F, Reulen JP, Leffers P, Drukker J (1999) Surface EMG of proximal leg muscles in neuromuscular patients and in healthy controls. Relations to force and fatigue. *J Electromyogr Kinesiol* 9:299-307.

- Lofaso F, Nicot F, Lejaille M, Falaize L, Louis A, Clement A, Raphael JC, Orlikowski D, Fauroux B (2006) Sniff nasal inspiratory pressure: what is the optimal number of sniffs? *Eur Respir J* 27:980-982.
- Lotters F, van Tol B, Kwakkel G, Gosselink R (2002) Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J* 20:570-576.
- Lou JS (2008) Fatigue in amyotrophic lateral sclerosis. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America* 19:533-543, ix.
- Machner A, Pap G, Awiszus F (2002) Evaluation of quadriceps strength and voluntary activation after unicompartamental arthroplasty for medial osteoarthritis of the knee. *J Orthop Res* 20:108-111.
- Mador MJ, Acevedo FA (1991) Effect of respiratory muscle fatigue on subsequent exercise performance. *J Appl Physiol* 70:2059-2065.
- Mador MJ, Magalang UJ, Kufel TJ (1994) Twitch potentiation following voluntary diaphragmatic contraction. *Am J Respir Crit Care Med* 149:739-743.
- Mador MJ, Bozkanat E, Kufel TJ (2003a) Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with COPD compared with healthy control subjects. *Chest* 123:1104-1111.
- Mador MJ, Magalang UJ, Rodis A, Kufel TJ (1993) Diaphragmatic fatigue after exercise in healthy human subjects. *Am Rev Respir Dis* 148:1571-1575.
- Mador MJ, Kufel TJ, Pineda LA, Sharma GK (2000) Diaphragmatic fatigue and high-intensity exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 161:118-123.
- Mador MJ, Deniz O, Aggarwal A, Kufel TJ (2003b) Quadriceps fatigability after single muscle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 168:102-108.
- Mador MJ, Deniz O, Aggarwal A, Shaffer M, Kufel TJ, Spengler CM (2005) Effect of respiratory muscle endurance training in patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Chest* 128:1216-1224.
- Man WD, Hopkinson NS, Harraf F, Nikolettou D, Polkey MI, Moxham J (2005) Abdominal muscle and quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 60:718-722.
- Man WD, Soliman MG, Gearing J, Radford SG, Rafferty GF, Gray BJ, Polkey MI, Moxham J (2003) Symptoms and quadriceps fatigability after walking and cycling in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 168:562-567.
- Mancini DM, Henson D, LaManca J, Levine S (1994) Evidence of reduced respiratory muscle endurance in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 24:972-981.

- Maquet D, Croisier JL, Renard C, Crielaard JM (2002) Muscle performance in patients with fibromyalgia. *Joint Bone Spine* 69:293-299.
- Marcora SM (2008) Viewpoint: Fatigue mechanisms determining exercise performance: integrative physiology is systems physiology. *J Appl Physiol* 104:1543.
- Marion MS, Wexler AS, Hull ML, Binder-Macleod SA (2009) Predicting the effect of muscle length on fatigue during electrical stimulation. *Muscle Nerve* 40:573-581.
- Markov G, Spengler CM, Knopfli-Lenzin C, Stuessi C, Boutellier U (2001) Respiratory muscle training increases cycling endurance without affecting cardiovascular responses to exercise. *Eur J Appl Physiol* 85:233-239.
- Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, Maltais F (2002) Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 166:809-813.
- Maton F (2008) Méthode de mesure des plis cutanés chez le sportif.
- McConnell AK (2012) CrossTalk opposing view: respiratory muscle training does improve exercise tolerance. *J Physiol* 590:3397-3398; discussion 3399-3400.
- McConnell AK, Sharpe GR (2005) The effect of inspiratory muscle training upon maximum lactate steady-state and blood lactate concentration. *Eur J Appl Physiol* 94:277-284.
- McKelvie RS, Jones NL (1989) Cardiopulmonary exercise testing. *Clinics in chest medicine* 10:277-291.
- McKenzie DK, Butler JE, Gandevia SC (2009) Respiratory muscle function and activation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 107:621-629.
- McLoughlin MJ, Colbert LH, Stegner AJ, Cook DB (2011) Are women with fibromyalgia less physically active than healthy women? *Med Sci Sports Exerc* 43:905-912.
- McMahon ME, Boutellier U, Smith RM, Spengler CM (2002) Hyperpnea training attenuates peripheral chemosensitivity and improves cycling endurance. *J Exp Biol* 205:3937-3943.
- Menotti F, Bazzucchi I, Felici F, Damiani A, Gori MC, Macaluso A (2012) Neuromuscular function after muscle fatigue in Charcot-Marie-Tooth type 1A patients. *Muscle Nerve* 46:434-439.
- Mense S (1993) Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. *Pain* 54:241-289.
- Merton PA (1954) Interaction between muscle fibres in a twitch. *J Physiol* 124:311-324.

- Meulstee J, Darbas A, van Doorn PA, van Briemen L, van der Meche FG (1997) Decreased electrical excitability of peripheral nerves in demyelinating polyneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62:398-400.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J (2005) Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 26:319-338.
- Millet GY, Martin V, Maffiuletti NA, Martin A (2003) Neuromuscular fatigue after a ski skating marathon. *Canadian journal of applied physiology = Revue canadienne de physiologie appliquee* 28:434-445.
- Millet GY, Martin V, Martin A, Verges S (2011) Electrical stimulation for testing neuromuscular function: from sport to pathology. *Eur J Appl Physiol* 111:2489-2500.
- Millet GY, Bachasson D, Temesi J, Wuyam B, Feasson L, Verges S, Levy P (2012a) Potential interests and limits of magnetic and electrical stimulation techniques to assess neuromuscular fatigue. *Neuromuscular disorders : NMD* 22 Suppl 3:S181-186.
- Millet GY, Bachasson D, Temesi J, Wuyam B, Feasson L, Verges S, Levy P (2012b) Potential interests and limits of magnetic and electrical stimulation techniques to assess neuromuscular fatigue in patients. *Neuromuscular disorders : NMD* (In Press).
- Moreland JD, Richardson JA, Goldsmith CH, Clase CM (2004) Muscle weakness and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 52:1121-1129.
- Morse CI, Wust RC, Jones DA, de Haan A, Degens H (2007) Muscle fatigue resistance during stimulated contractions is reduced in young male smokers. *Acta Physiol (Oxf)* 191:123-129.
- Morton JP, Atkinson G, MacLaren DP, Cable NT, Gilbert G, Broome C, McArdle A, Drust B (2005) Reliability of maximal muscle force and voluntary activation as markers of exercise-induced muscle damage. *Eur J Appl Physiol* 94:541-548.
- Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick EM, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, Rubin SM, Harris TB (2006) Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61:72-77.
- Nici L et al. (2006) American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 173:1390-1413.
- Nielsen LA, Henriksson KG (2007) Pathophysiological mechanisms in chronic musculoskeletal pain (fibromyalgia): the role of central and peripheral sensitization and pain disinhibition. *Best practice & research Clinical rheumatology* 21:465-480.

- Nijs J, Paul van Wilgen C, Van Oosterwijck J, van Ittersum M, Meeus M (2011) How to explain central sensitization to patients with 'unexplained' chronic musculoskeletal pain: practice guidelines. *Manual therapy* 16:413-418.
- Noakes TD (2011) Time to move beyond a brainless exercise physiology: the evidence for complex regulation of human exercise performance. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme* 36:23-35.
- Noakes TD, St Clair Gibson A, Lambert EV (2004) From catastrophe to complexity: a novel model of integrative central neural regulation of effort and fatigue during exercise in humans. *British journal of sports medicine* 38:511-514.
- Nodera H, Bostock H, Kuwabara S, Sakamoto T, Asanuma K, Jia-Ying S, Ogawara K, Hattori N, Hirayama M, Sobue G, Kaji R (2004) Nerve excitability properties in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain* 127:203-211.
- Norregaard J, Bulow PM, Danneskiold-Samsøe B (1994) Muscle strength, voluntary activation, twitch properties, and endurance in patients with fibromyalgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:1106-1111.
- O'Brien TD, Reeves ND, Baltzopoulos V, Jones DA, Maganaris CN (2008) Assessment of voluntary muscle activation using magnetic stimulation. *Eur J Appl Physiol* 104:49-55.
- O'Donnell DE, Webb KA (2008) The major limitation to exercise performance in COPD is dynamic hyperinflation. *J Appl Physiol* 105:753-755; discussion 755-757.
- O'Donnell DE, Lam M, Webb KA (1998a) Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1557-1565.
- O'Donnell DE, McGuire M, Samis L, Webb KA (1998b) General exercise training improves ventilatory and peripheral muscle strength and endurance in chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1489-1497.
- Olsen DB, Orngreen MC, Vissing J (2005) Aerobic training improves exercise performance in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 64:1064-1066.
- Opasich C, Ambrosino N, Felicetti G, Aquilani R, Pasini E, Bergitto D, Mazza A, Cobelli F, Tavazzi L (1999) Heart failure-related myopathy. Clinical and pathophysiological insights. *Eur Heart J* 20:1191-1200.
- Orizio C, Gobbo M, Diemont B (2004) Changes of the force-frequency relationship in human tibialis anterior at fatigue. *J Electromyogr Kinesiol* 14:523-530.
- Orngreen MC, Olsen DB, Vissing J (2005) Aerobic training in patients with myotonic dystrophy type 1. *Ann Neurol* 57:754-757.

- Orozco-Levi M, Gea J, Lloreta JL, Felez M, Minguella J, Serrano S, Broquetas JM (1999) Subcellular adaptation of the human diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 13:371-378.
- Osman A, Barrios FX, Gutierrez PM, Kopper BA, Merrifield T, Grittmann L (2000) The Pain Catastrophizing Scale: further psychometric evaluation with adult samples. *Journal of behavioral medicine* 23:351-365.
- Ottenheijm CA, Heunks LM, Hafmans T, van der Ven PF, Benoist C, Zhou H, Labeit S, Granzier HL, Dekhuijzen PN (2006) Titin and diaphragm dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 173:527-534.
- Passard A, Attal N, Benadhira R, Brasseur L, Saba G, Sichere P, Perrot S, Januel D, Bouhassira D (2007) Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain* 130:2661-2670.
- Patel MS, Hart N, Polkey MI (2012) CrossTalk proposal: training the respiratory muscles does not improve exercise tolerance. *J Physiol* 590:3393-3395; discussion 3401.
- Pavy B, Tisseau A, Caillon M (2011) Le patient coronarien six mois après la réadaptation cardiaque : recherche sur l'évaluation de la réadaptation (étude RER). *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 60:252-258.
- Perrot S, Dumont D, Guillemin F, Pouchot J, Coste J (2003) Quality of life in women with fibromyalgia syndrome: validation of the QIF, the French version of the fibromyalgia impact questionnaire. *J Rheumatol* 30:1054-1059.
- Peterson MJ, Czerwinski SA, Siervogel RM (2003) Development and validation of skinfold-thickness prediction equations with a 4-compartment model. *Am J Clin Nutr* 77:1186-1191.
- Pillemer SR, Bradley LA, Crofford LJ, Moldofsky H, Chrousos GP (1997) The neuroscience and endocrinology of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 40:1928-1939.
- Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R (2005) Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 171:972-977.
- Place N, Maffiuletti NA, Martin A, Lepers R (2007) Assessment of the reliability of central and peripheral fatigue after sustained maximal voluntary contraction of the quadriceps muscle. *Muscle Nerve* 35:486-495.
- Place N, Yamada T, Bruton JD, Westerblad H (2010) Muscle fatigue: from observations in humans to underlying mechanisms studied in intact single muscle fibres. *Eur J Appl Physiol* 110:1-15.
- Polkey MI, Moxham J (2011) Attacking the disease spiral in chronic obstructive pulmonary disease: an update. *Clin Med* 11:461-464.

- Polkey MI, Kyroussis D, Hamnegard CH, Mills GH, Green M, Moxham J (1996a) Quadriceps strength and fatigue assessed by magnetic stimulation of the femoral nerve in man. *Muscle Nerve* 19:549-555.
- Polkey MI, Kyroussis D, Hamnegard CH, Mills GH, Green M, Moxham J (1996b) Diaphragm strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 154:1310-1317.
- Polkey MI, Kyroussis D, Keilty SE, Hamnegard CH, Mills GH, Green M, Moxham J (1995) Exhaustive treadmill exercise does not reduce twitch transdiaphragmatic pressure in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 152:959-964.
- Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, Chaitman BL, Fleg JL, Fletcher B, Limacher M, Pina IL, Stein RA, Williams M, Bazzarre T (2000) AHA Science Advisory. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine. *Circulation* 101:828-833.
- Polson MJ, Barker AT, Freeston IL (1982) Stimulation of nerve trunks with time-varying magnetic fields. *Medical & biological engineering & computing* 20:243-244.
- Prasartwuth O, Taylor JL, Gandevia SC (2005) Maximal force, voluntary activation and muscle soreness after eccentric damage to human elbow flexor muscles. *J Physiol* 567:337-348.
- Psek JA, Cafarelli E (1993) Behavior of coactive muscles during fatigue. *J Appl Physiol* 74:170-175.
- Racinais S, Girard O, Micallef JP, Perrey S (2007) Failed excitability of spinal motoneurons induced by prolonged running exercise. *J Neurophysiol* 97:596-603.
- Ramdharry GM, Day BL, Reilly MM, Marsden JF (2009) Hip flexor fatigue limits walking in Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve* 40:103-111.
- Rassier DE, Macintosh BR (2000) Coexistence of potentiation and fatigue in skeletal muscle. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al]* 33:499-508.
- Renaud JM, Comtois A (1994) The effect of K⁺ on the recovery of the twitch and tetanic force following fatigue in the sartorius muscle of the frog, *Rana pipiens*. *J Muscle Res Cell Motil* 15:420-431.
- Ries AL, Moser KM (1986) Comparison of isocapnic hyperventilation and walking exercise training at home in pulmonary rehabilitation. *Chest* 90:285-289.

- Romer LM, McConnell AK, Jones DA (2002) Effects of inspiratory muscle training on time-trial performance in trained cyclists. *Journal of sports sciences* 20:547-562.
- Rozman J, Bunc M, Zupan A (2001) Evaluation of the strength of elbow flexors in patients with neuromuscular diseases. *J Med Eng Technol* 25:235-239.
- Saey D, Troosters T (2008) Measuring skeletal muscle strength and endurance, from bench to bedside. *Clin Invest Med* 31:E307-311.
- Saey D, Debigare R, LeBlanc P, Mador MJ, Cote CH, Jobin J, Maltais F (2003) Contractile leg fatigue after cycle exercise: a factor limiting exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 168:425-430.
- Saey D, Michaud A, Couillard A, Cote CH, Mador MJ, LeBlanc P, Jobin J, Maltais F (2005) Contractile fatigue, muscle morphometry, and blood lactate in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 171:1109-1115.
- Scaglioni G, Narici MV, Maffiuletti NA, Pensini M, Martin A (2003) Effect of ageing on the electrical and mechanical properties of human soleus motor units activated by the H reflex and M wave. *J Physiol* 548:649-661.
- Scherer TA, Spengler CM, Owassapian D, Imhof E, Boutellier U (2000) Respiratory muscle endurance training in chronic obstructive pulmonary disease: impact on exercise capacity, dyspnea, and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 162:1709-1714.
- Scherrer J, Monod H (1960) Le Travail musculaire local et la fatigue chez l'homme. *J Physiol* 52:419-501.
- Schillings ML, Kalkman JS, Janssen HM, van Engelen BG, Bleijenberg G, Zwarts MJ (2007) Experienced and physiological fatigue in neuromuscular disorders. *Clin Neurophysiol* 118:292-300.
- Schulte-Mattler WJ, Muller T, Deschauer M, Gellerich FN, Iaizzo PA, Zierz S (2003) Increased metabolic muscle fatigue is caused by some but not all mitochondrial mutations. *Archives of neurology* 60:50-58.
- Serres I, Hayot M, Prefaut C, Mercier J (1998) Skeletal muscle abnormalities in patients with COPD: contribution to exercise intolerance. *Med Sci Sports Exerc* 30:1019-1027.
- Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, Natanek SA, Man WD, Jackson A, Gosker HR, Schols AM, Moxham J, Polkey MI, Wouters EF (2010) The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J* 36:81-88.
- Sheel AW, Derchak PA, Morgan BJ, Pegelow DF, Jacques AJ, Dempsey JA (2001) Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex reduction in resting leg blood flow in humans. *J Physiol* 537:277-289.

- Shield A, Zhou S (2004) Assessing voluntary muscle activation with the twitch interpolation technique. *Sports Med* 34:253-267.
- Similowski T, Gauthier AP, Yan S, Macklem PT, Bellemare F (1993) Assessment of diaphragm function using mouth pressure twitches in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am Rev Respir Dis* 147:850-856.
- Similowski T, Fleury B, Launois S, Cathala HP, Bouche P, Derenne JP (1989) Cervical magnetic stimulation: a new painless method for bilateral phrenic nerve stimulation in conscious humans. *J Appl Physiol* 67:1311-1318.
- Simms RW (1998) Fibromyalgia is not a muscle disorder. *The American journal of the medical sciences* 315:346-350.
- Skurvydas A, Brazaitis M, Andrejeva J, Mickeviciene D, Streckis V (2011) The effect of multiple sclerosis and gender on central and peripheral fatigue during 2-min MVC. *Clin Neurophysiol* 122:767-776.
- Smith JL, Martin PG, Gandevia SC, Taylor JL (2007) Sustained contraction at very low forces produces prominent supraspinal fatigue in human elbow flexor muscles. *J Appl Physiol* 103:560-568.
- Sogaard K, Gandevia SC, Todd G, Petersen NT, Taylor JL (2006) The effect of sustained low-intensity contractions on supraspinal fatigue in human elbow flexor muscles. *J Physiol* 573:511-523.
- Solari A, Laura M, Salsano E, Radice D, Pareyson D (2008) Reliability of clinical outcome measures in Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromuscular disorders : NMD* 18:19-26.
- Spengler CM, Roos M, Laube SM, Boutellier U (1999) Decreased exercise blood lactate concentrations after respiratory endurance training in humans. *European journal of applied physiology and occupational physiology* 79:299-305.
- St Clair Gibson A, Baden DA, Lambert MI, Lambert EV, Harley YX, Hampson D, Russell VA, Noakes TD (2003) The conscious perception of the sensation of fatigue. *Sports Med* 33:167-176.
- St Croix CM, Morgan BJ, Wetter TJ, Dempsey JA (2000) Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex sympathetic activation in humans. *J Physiol* 529 Pt 2:493-504.
- Staud R, Nagel S, Robinson ME, Price DD (2009) Enhanced central pain processing of fibromyalgia patients is maintained by muscle afferent input: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 145:96-104.
- Staud R, Robinson ME, Weyl EE, Price DD (2010) Pain variability in fibromyalgia is related to activity and rest: role of peripheral tissue impulse input. *J Pain* 11:1376-1383.
- Staud R, Craggs JG, Robinson ME, Perlstein WM, Price DD (2007) Brain activity related to temporal summation of C-fiber evoked pain. *Pain* 129:130-142.

- Strojnik V, Komi PV (1998) Neuromuscular fatigue after maximal stretch-shortening cycle exercise. *J Appl Physiol* 84:344-350.
- Stuessi C, Spengler CM, Knopfli-Lenzin C, Markov G, Boutellier U (2001) Respiratory muscle endurance training in humans increases cycling endurance without affecting blood gas concentrations. *Eur J Appl Physiol* 84:582-586.
- Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, Man WD, Porcher R, Cetti EJ, Moore AJ, Moxham J, Polkey MI (2007a) Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 62:115-120.
- Swallow EB, Gosker HR, Ward KA, Moore AJ, Dayer MJ, Hopkinson NS, Schols AM, Moxham J, Polkey MI (2007b) A novel technique for nonvolitional assessment of quadriceps muscle endurance in humans. *J Appl Physiol* 103:739-746.
- Szelesi J, Gotz S, Pollmann W, Straube A (2010) Force-pain relationship in functional magnetic and electrical stimulation of subjects with paresis and preserved sensation. *Clin Neurophysiol* 121:1589-1597.
- Taylor BJ, How SC, Romer LM (2006) Exercise-induced abdominal muscle fatigue in healthy humans. *J Appl Physiol* 100:1554-1562.
- Taylor JL (2009) Point: the interpolated twitch does/does not provide a valid measure of the voluntary activation of muscle. *J Appl Physiol* 107:354-355.
- Thibault R, Le Gallic E, Picard-Kossofsky M, Darmaun D, Chambellan A (2010) [Assessment of nutritional status and body composition in patients with COPD: comparison of several methods]. *Revue des maladies respiratoires* 27:693-702.
- Todd G, Petersen NT, Taylor JL, Gandevia SC (2003) The effect of a contralateral contraction on maximal voluntary activation and central fatigue in elbow flexor muscles. *Exp Brain Res* 150:308-313.
- Tomazin K, Verges S, Decorte N, Oulerich A, Millet GY (2010) Effects of coil characteristics for femoral nerve magnetic stimulation. *Muscle Nerve* 41:406-409.
- Tomazin K, Verges S, Decorte N, Oulerich A, Maffiuletti NA, Millet GY (2011) Fat tissue alters quadriceps response to femoral nerve magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 122:842-847.
- Troosters T, Gosselink R, Decramer M (2001) Exercise training in COPD: how to distinguish responders from nonresponders. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation* 21:10-17.
- Turk DC, Robinson JP, Burwinkle T (2004) Prevalence of fear of pain and activity in patients with fibromyalgia syndrome. *J Pain* 5:483-490.
- Turki A, Hayot M, Carnac G, Pillard F, Passerieux E, Bommart S, de Mauverger ER, Hugon G, Pincemail J, Pietri S, Lambert K, Belayew A, Vassetzky Y, Juntas Morales R, Mercier J, Laoudj-Chenivresse D (2012) Functional muscle impairment in

- facioscapulohumeral muscular dystrophy is correlated with oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Free Radic Biol Med*.
- Valim V, Oliveira LM, Suda AL, Silva LE, Faro M, Neto TL, Feldman D, Natour J (2002) Peak oxygen uptake and ventilatory anaerobic threshold in fibromyalgia. *J Rheumatol* 29:353-357.
- Valkeinen H, Hakkinen A, Alen M, Hannonen P, Kukkonen-Harjula K, Hakkinen K (2008) Physical fitness in postmenopausal women with fibromyalgia. *Int J Sports Med* 29:408-413.
- Van't Hul A, Harlaar J, Gosselink R, Hollander P, Postmus P, Kwakkel G (2004) Quadriceps muscle endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Muscle Nerve* 29:267-274.
- van der Kooi EL, Lindeman E, Riphagen I (2005) Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev*:CD003907.
- Verges S, Bachasson D, Wuyam B (2010) Effect of acute hypoxia on respiratory muscle fatigue in healthy humans. *Respiratory research* 11:109.
- Verges S, Schulz C, Perret C, Spengler CM (2006) Impaired abdominal muscle contractility after high-intensity exhaustive exercise assessed by magnetic stimulation. *Muscle Nerve* 34:423-430.
- Verges S, Sager Y, Erni C, Spengler CM (2007a) Expiratory muscle fatigue impairs exercise performance. *Eur J Appl Physiol* 101:225-232.
- Verges S, Lenherr O, Haner AC, Schulz C, Spengler CM (2007b) Increased fatigue resistance of respiratory muscles during exercise after respiratory muscle endurance training. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292:R1246-1253.
- Verges S, Maffiuletti NA, Kerherve H, Decorte N, Wuyam B, Millet GY (2009) Comparison of electrical and magnetic stimulations to assess quadriceps muscle function. *J Appl Physiol* 106:701-710.
- Vestbo J, Hurd SS, Rodriguez-Roisin R (2012) The 2011 revision of the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (GOLD) - why and what? *The clinical respiratory journal* 6:208-214.
- Vierck CJ, Jr. (2006) Mechanisms underlying development of spatially distributed chronic pain (fibromyalgia). *Pain* 124:242-263.
- Vinci P, Esposito C, Perelli SL, Antenor JA, Thomas FP (2003) Overwork weakness in Charcot-Marie-Tooth disease. *Arch Phys Med Rehabil* 84:825-827.
- Vivodtzev I, Flore P, Levy P, Wuyam B (2008) Voluntary activation during knee extensions in severely deconditioned patients with chronic obstructive pulmonary disease: benefit of endurance training. *Muscle Nerve* 37:27-35.

- Voet NB, van der Kooi EL, Riphagen, II, Lindeman E, van Engelen BG, Geurts A (2010) Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev*:CD003907.
- Vollestad NK (1997) Measurement of human muscle fatigue. *J Neurosci Methods* 74:219-227.
- Weir JP, Beck TW, Cramer JT, Housh TJ (2006) Is fatigue all in your head? A critical review of the central governor model. *British journal of sports medicine* 40:573-586; discussion 586.
- Westerblad H, Allen DG, Lannergren J (2002) Muscle fatigue: lactic acid or inorganic phosphate the major cause? *News Physiol Sci* 17:17-21.
- Westerblad H, Bruton JD, Allen DG, Lannergren J (2000) Functional significance of Ca²⁺ in long-lasting fatigue of skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol* 83:166-174.
- Wiles CM, Karni Y (1983) The measurement of muscle strength in patients with peripheral neuromuscular disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:1006-1013.
- Witt JD, Guenette JA, Rupert JL, McKenzie DC, Sheel AW (2007) Inspiratory muscle training attenuates the human respiratory muscle metaboreflex. *J Physiol* 584:1019-1028.
- Wolfe F, Hauser W (2011) Fibromyalgia diagnosis and diagnostic criteria. *Annals of medicine* 43:495-502.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB (2010) The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62:600-610.
- Yokoyama T, Lisi TL, Moore SA, Sluka KA (2007) Muscle fatigue increases the probability of developing hyperalgesia in mice. *J Pain* 8:692-699.
- Yoon T, Schlinder Delap B, Griffith EE, Hunter SK (2007) Mechanisms of fatigue differ after low- and high-force fatiguing contractions in men and women. *Muscle Nerve* 36:515-524.
- Zehr EP (2002) Considerations for use of the Hoffmann reflex in exercise studies. *Eur J Appl Physiol* 86:455-468.
- Zeviani M (2008) Train, train, train! No pain, just gain. *Brain* 131:2809-2811.
- Zifko UA, Hahn AF, Remtulla H, George CF, Wihlidal W, Bolton CF (1996) Central and peripheral respiratory electrophysiological studies in myotonic dystrophy. *Brain* 119 (Pt 6):1911-1922.

ANNEXES

1. Article de revue: Intérêts potentiels et limites des techniques de stimulation magnétique et électrique pour l'évaluation de la fatigue neuromusculaire.

Au cours de cette revue, nous faisons état des techniques disponibles pour évaluer les composantes centrales et périphériques de la fatigue neuromusculaire. Nous y évoquons le manque de standardisation des protocoles d'exercices utilisées dans la littératures et les limites et avantages de ces techniques. Cette analyse de la littérature a joué un rôle majeur dans la conception des procédures utilisées dans les différentes études présentées dans ce travail de thèse, et particulièrement dans le design du QIF test ([Bachasson et al., 2012a](#)).

Available online at www.sciencedirect.com**SciVerse ScienceDirect**

Neuromuscular Disorders 22 (2012) S181–S186

www.elsevier.com/locate/nmd

Potential interests and limits of magnetic and electrical stimulation techniques to assess neuromuscular fatigue

G.Y. Millet^{a,b,*}, D. Bachasson^{b,c}, J. Temesi^a, B. Wuyam^{b,c,d}, L. Féasson^a, S. Vergès^{b,c},
P. Lévy^{b,c,d}

^a Université de Lyon, F-42023 Saint-Etienne, France^b Inserm U1042, Grenoble F-38000, France^c Université Joseph Fourier, Laboratoire HP2, Grenoble, France^d CHU de Grenoble, UF recherche exercice, UM Sports & Pathologies & Laboratoire EFCR, Clinique de Physiologie Sommeil Exercice, Grenoble, France

Abstract

Neuromuscular function can change under different conditions such as ageing, training/detraining, long-term spaceflight, environmental conditions (e.g. hypoxia, hyperthermia), disease, therapy/retraining programs and also with the appearance of fatigue. Neuromuscular fatigue can be defined as any decrease in maximal voluntary strength or power. There is no standardized method to induce fatigue and various protocols involving different contraction patterns (such as sustained or intermittent submaximal isometric or dynamic contractions on isokinetic or custom chairs) have been used. Probably due to lack of motivation/cooperation, results of fatigue resistance protocols are more variable in patients than in healthy subjects. Magnetic and electrical stimulation techniques allow non-invasive assessment of central and peripheral origins of fatigue. They also allow investigation of different types of muscle fatigue when combining various types of stimulation with force/surface EMG measurements. Since maximal electrical stimuli may be uncomfortable or even sometimes painful, several alternative methods have been recently proposed: submaximal muscle stimulation, low/high-frequency paired pulses instead of tetanic stimuli and the use of magnetic stimulation at the peripheral level.

© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Electrical and magnetic stimulation; Muscle and central fatigue; EMG; M-wave; Evoked forces

1. Introduction

Neuromuscular function, implying that of the muscle and central nervous system, may change with ageing, training/detraining and long-term spaceflight. Neuromuscular function evaluation may be useful in following the history of a disease and evaluating the effect of a therapy/retraining program in patients. In addition to these chronic alterations, changes can occur during acute conditions such as exposure to different environmental conditions (e.g. hyperthermia, hypoxia) and fatigue. Neuromuscular fatigue is an

exercise-related decrease in the maximal voluntary force or power of a single muscle or muscle group whether or not the task can be sustained. This may involve processes at all levels of the motor pathway from the brain to skeletal muscle. Classically, alterations of neuromuscular function due to fatigue are classified as central (neural) or peripheral (muscular) in origin. It is well-recognized that these are mutually dependent since recruitment of motoneurons depends on the descending drive from supraspinal sites and central drive is controlled through a combination of influences including excitatory and inhibitory reflex inputs from muscles, joints, tendons and cutaneous afferents. By stimulating a contracting or relaxed muscle at various levels of the neuromuscular system with different types of stimulation, and by recording force or electromyographic (EMG) responses, it is possible to non-invasively gain

* Corresponding author. Address: Bâtiment Médecine du Sport, Myologie, Hôpital Bellevue, 42055 Saint-Etienne Cedex 2, France. Tel.: +33 477 120 366; fax: +33 477 127 229.

E-mail address: guillaume.millet@univ-st-etienne.fr (G.Y. Millet).

insight into neuromuscular fatigue. Among the various artificial stimulus techniques that can be used to investigate neuromuscular function in clinical and research fields, electrical stimulation (ES) is probably the most widely used. Magnetic stimulation (MS) has been recently introduced at the peripheral level [1]. In particular, femoral nerve MS is well-tolerated and appears more suitable than ES in clinical practice. MS is also used at the cortical level to measure supraspinal fatigue (*e.g.* [2]). The purpose of this review is to address the potential interests and limits of different techniques used to assess neuromuscular fatigue in the field of pathology. It must be recognized that fatigue is not only defined as strength loss or EMG changes but also as a perception. Sensations of fatigue include both homeostatic and psychological (expectation, arousal, motivation, and mood) factors [3]. Fatigue questionnaires will not be considered in the present review and related information can be found elsewhere [4]. Similarly, central fatigue is sometimes associated with alteration of cognitive performance (*e.g.* declines in reaction times or deterioration in continuous performance tasks). Neither will this aspect be treated in the present paper as central fatigue is defined here as the reduction of maximal voluntary activation.

2. Muscle (or peripheral) fatigue

After different types of exercise such as repetitive isometric or dynamic contractions on isokinetic ergometers or custom chairs and whole-body exercise (*e.g.* walking, running, cycling), fatigue can be detected. Peripheral changes can be investigated by stimulating the muscle in the relaxed state, usually by ES, before, during and after the fatiguing exercise. The standard method consists of first determining the optimal stimulus intensity by progressively increasing the intensity of the stimulus until increasing the intensity does not increase the mechanical or electrical responses (*i.e.* optimal intensity). Supramaximal intensity, generally 120–150% of optimal intensity, is classically chosen to ascertain full spatial recruitment with small changes in electrode position even if such a high intensity may induce co-activation in some muscle groups, *e.g.* the triceps brachii can be inadvertently stimulated if the stimulus intensity applied to the biceps brachii is excessive. As explained above, the use of MS for peripheral measurements (mainly for quadriceps assessment) has recently gained popularity, particularly with patients (*e.g.* [1]) in order to minimize discomfort. We [5] ascertained the accord between ES (supramaximal intensity) and MS of the femoral nerve. However, some limits to the ability of MS to produce supramaximal stimuli exist, particularly in overweight subjects. We [6] showed, in an overweight but not obese group (Body Mass Index: 26.1 kg m⁻²; Body fat: 18.9%), that maximal responses for both parameters could not be elicited when intensity was $\leq 90\%$ and $\leq 85\%$ of maximal stimulator output for twitch torque and M-wave amplitude respectively, while maximal responses were obtained at 80% of maximal

stimulator output in the lean group. It was concluded that the capacity of femoral nerve MS to deliver supramaximal stimulation is altered when fat thickness below the coil increases. Since it is recommended that optimal intensity be increased by 20–50% to take into account movements of the stimulating tool, the MS technique may be limited by stimulator power. Also, a reduction of excitability may be observed with fatigue, *i.e.* the activation threshold of motor nerve axons increases after several minutes of repetitive use. Thus, MS at the peripheral level may be limited by the stimulator output for fatigue studies even with slightly overweight (*i.e.* fat) subjects.

Different types of stimuli can be evoked to non-invasively investigate the (i) neuromuscular propagation of action potentials along the sarcolemma (M-wave, high-frequency fatigue), (ii) excitation–contraction coupling (low-frequency fatigue (LFF)) and (iii) intrinsic force (high-frequency stimulation at supramaximal intensity). A single stimulus allows measurements of mechanical (twitch) and EMG (M-wave) responses. However, the mechanical response of every muscle cannot be measured by nerve stimulation, possibly because the nerve is not superficial enough. Another problem might be that some nerves evoke responses in both agonist and antagonist muscles. For instance, stimulation of the musculocutaneous nerve to evoke a motor response of the elbow flexors induces co-contraction of the elbow extensors invalidating the mechanical response. In this case, nerve stimulation can be used to obtain the M-wave but motor point stimulation is required to measure the mechanical response (*e.g.* [7]). Another methodological point to be considered during repeated contractions such as those used in fatiguing tasks is the contradictory effects of potentiation and fatigue. The change in twitch tension from before to after a sustained contraction depends on potentiation (the primary mechanism being phosphorylation of the myosin light chains that is known to induce increased Ca²⁺ sensitivity), and fatigue-associated effects. This is the reason it is always recommended to measure the baseline twitch in the fully potentiated condition so as to not underestimate fatigue [8]. Systematic use of fully potentiated twitches has not been used in the literature. Other parameters such as musculo-tendinous stiffness may also affect the mechanical response to a single ES or MS pulse.

The force–frequency relationship is another tool used to characterize contractile properties of a muscle, usually from several stimulus trains at different frequencies [9]. During *in vivo* studies conducted in humans, it is possible to use as few as two stimulus trains; one at low- (below the fusion frequency, *e.g.* 10–20 Hz) and one at high-frequencies (above the fusion frequency, *e.g.* 50–100 Hz). From the ratio of the mechanical response at low- and high-frequencies, the type of peripheral fatigue can be determined. LFF is characterized by a higher relative loss of force at low frequencies of stimulation and slow recovery [9]. Because the term LFF is sometimes improperly used to describe fatigue induced by low frequency

stimulation, the term “prolonged low-frequency force depression” has been proposed to avoid confusion [10]. LFF is usually associated with a failure in the excitation–contraction coupling since intracellular measurements have shown that LFF is due to a reduction in Ca^{2+} release [11]. LFF is seen after eccentric exercise [5] and this might be due to a reduced level of junctophilins, the proteins involved in transverse (T)-tubule and sarcoplasmic reticulum membrane apposition [12]. Conversely, high-frequency fatigue is characterized by an excessive loss of force at high stimulus frequencies and is attributed, at least in part, to an accumulation of extra-cellular K^+ . In high-frequency fatigue, rapid force recovery occurs when the stimulus frequency is reduced. Changes in M-wave characteristics have also been used to investigate the neuromuscular propagation of action potentials along the sarcolemma [13] but the direct correspondence between M-wave amplitude/duration and neuromuscular propagation of action potentials has been questioned.

Another option for assessing peripheral changes is to induce high-frequency tetanus [14]. The problem with this method when applied to large muscle groups is its brutality. Depending on the muscle group, this type of stimulation may be painful and/or induce cramping or injury. Alternatively, the use of an absolute electrically evoked force when tetanus induced by nerve stimulation at supra-maximal intensity (high-frequency stimulation) is superimposed on a maximal voluntary contractions (MVC) (*i.e.* similar to the central activation ratio method) as an index of “intrinsic” force [15] has been suggested. While this is slightly less painful than high-frequency evoked tetanus in a relaxed muscle [14], the level of discomfort remains high. For example, it has been reported that a knee cap was dislocated during such an experiment [16]. A compromise for examining contractile response might be to use high-frequency paired pulses [5,8], although this measure is prone to be affected by potentiation and stiffness changes.

Limits must be acknowledged when measuring muscle fatigue with ES and MS in relaxed muscles. For instance, the absence of modification of the low-to-high frequency ratio could result from the combined effects of LFF, which preferentially depresses low-frequency responses, and hyperpolarization, which preferentially depresses high-frequency responses. Also, tetanic stimuli may induce co-activation that limits the significance of the response as an index of maximal “intrinsic” force. Some magnetic and electrical stimuli are not well tolerated because of discomfort or pain, particularly nerve trunk stimulation of large muscle groups. As a consequence, adaptations of stimulation protocols are mandatory with patients or elderly people. For instance, we have shown that LFF is comparable when evaluated with nerve and muscle stimulation [17]. Similarly, LFF could be evaluated by using low- (10 Hz) and high-frequency (100 Hz) doublets [5]. One conceptual difficulty is the fact that in some subjects a 10 Hz doublet has an amplitude virtually identical to that

of a 100 Hz doublet. However, changes in the ratio of peak forces measured at 10 and 100 Hz with tetanic stimuli were significantly correlated with changes measured with doublets. This makes the use of low- and high-frequency doublets relevant [5] even if further confirmation of this result is needed. Important problems in the muscular fatigue evaluation of patients are motivation and cooperation since every evaluation assumes that the patient performs to the best of his or her ability. It has been reported that variation in performance for time-to-exhaustion protocols is much higher in patients than controls and that patients show greater variation in MVC force [18]. By using ES (or MS) in relaxed muscle regularly during a test imposing a given load (force or power), it could be possible to make the results of muscle fatigability independent of patient will and motivation. To the best of our knowledge, such a standardized test does not exist. To completely remove the influence on the central nervous system, one solution is to use repeated ES or MS and evaluate the decrement in the kinetics of force. The assessment of muscle fatigability by repetitive peripheral MS has been suggested to be well-tolerated in a clinical study [19].

Finally, it must be considered that an absolute level of peripheral fatigue is highly dependent on (i) the type of stimulation induced and (ii) the time of recovery after the end of the fatiguing task. In high-intensity protocols, a small degree of muscle recovery can have a large effect on the power output of fatigued muscles [20]. In other words, pronounced recovery may occur in only a few seconds so that recommendations of highly standardized protocol must be given in clinical evaluation (unpublished personal data).

3. Central fatigue

To explore central modifications with fatigue, the standard technique is the twitch interpolation method, consisting of stimulating with single stimuli or high-frequency paired pulses at maximal force during MVC and to compare the superimposed mechanical responses to the potentiated mechanical responses obtained in the relaxed muscle. This allows calculation of the maximal voluntary activation level (%VA). Any reduction of %VA due to exercise is considered central fatigue. This technique can be applied to different nerves such as the femoral nerve (quadriceps) or tibial nerve (plantar flexors).

The superimposition of high-frequency (*e.g.* 100 Hz) paired pulses followed by high-frequency paired pulses in the relaxed muscle has been proposed rather than the classical use of single stimuli. Behm et al. [21] found no significant difference in the sensitivity of the twitch interpolation method using either single twitches, doublets or quintuplets. Nevertheless, superimposing high-frequency potentiated paired-pulses is now recommended [8]. Whatever the type of evoked stimulus, there remains debate as to whether the twitch interpolation method provides a valid measure of %VA. Small reductions in central fatigue may

go undetected, thus the method is sometimes considered semi-quantitative [22].

In the context of diseases, it is of interest to report that muscle rather than nerve stimulation can be used to determine %VA. Rutherford et al. [23] compared the use of twitch superimposition evoked by percutaneous stimulation of the human quadriceps at maximally tolerated intensities with stimulation of the femoral nerve. These authors found that the relationship between the extra force generated by the twitch and the level of voluntary contraction was independent of the proportion of the muscle stimulated, *i.e.* the technique was valid at the muscular level for both healthy controls and patients with musculoskeletal disorders. This submaximal technique seems valid whatever the method used to determine the stimulus intensity; for instance, other authors have used an absolute intensity of 100 mA [24] or an intensity to obtain high-frequency tetanus equal to 50% of subject MVC [17]. As explained previously, this technique is also recommended for some muscle groups because nerve stimulation activates both agonist and antagonist muscles. This is the case for elbow flexors since stimulation of the musculocutaneous nerve activates both biceps brachialis and triceps

brachialis. It is essential to note that electrical stimulation of the muscle selectively activates nerve-endings within the muscle, and not the muscle fibers directly.

During an exhausting task, the increment of force (superimposed twitch) evoked by motor nerve stimulation during an isometric MVC can increase, suggesting the development of central fatigue. The same concept applies to a superimposed twitch elicited by transcranial magnetic stimulation (TMS). Initially demonstrated during a 3-min MVC of the elbow flexors [25], the increase in superimposed twitch produced by TMS during a maximal contraction was confirmed in various muscle groups and several exercise paradigms. These studies indicate that some fatigue is related to supraspinal mechanisms even if alteration of the neural drive may be located upstream of the motor cortex [25]. The method of calculating cortical %VA is derived from the twitch interpolation technique although the resting twitch is not directly measured as for nerve stimulation. Instead, it is extrapolated from the linear regression between the superimposed twitch and voluntary force at different force levels >50% MVC. It is not appropriate to normalize the superimposed force elicited during voluntary contraction to one evoked in the relaxed muscle

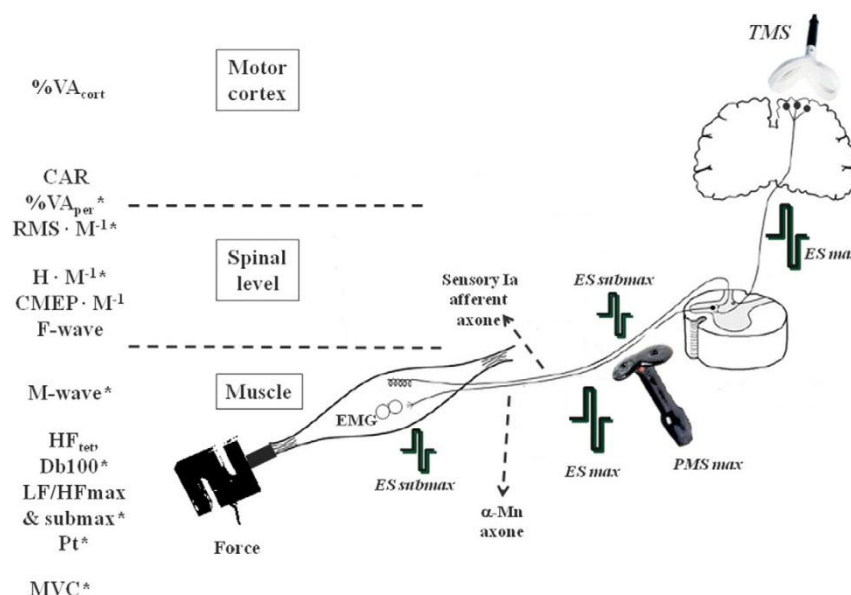


Fig. 1. Schematic view of the main electrical and magnetic stimulation techniques allowing investigation of neuromuscular fatigue. Adapted from Millet et al. [27]. ES: electrical stimulation; TMS: transcranial magnetic stimulation; PMS: peripheral magnetic stimulation; %VA_{cort}: maximal cortical voluntary activation; CAR: central activation ratio; %VA_{per}: maximal voluntary activation measured from motor nerve stimulation; RMS · M⁻¹: EMG (root mean square) measured during MVC normalized to M-wave amplitude; H · M⁻¹: H reflex normalized to M-wave amplitude; CMEP · M⁻¹: cervicomedullary motor-evoked potential normalized to M-wave amplitude; M-wave: EMG response to single motor nerve stimulation; HF_{ret}: high frequency tetanic stimulation (>50 Hz); Db100: force evoked by paired-pulse at high frequency (usually 100 Hz); LF/HFmax & submax: ratio of force evoked with low-frequency stimulation (usually 10–20 Hz) to force evoked with high-frequency stimulation (>50 Hz), either submaximally in the muscle (submax) or supramaximally by the nerve (max); Pt: peak twitch, force evoked by a single pulse; MVC: maximal voluntary contraction. * means suitable for clinical populations.

because corticospinal excitability dramatically increases between rest and contractions.

The twitch interpolation technique (either cortical or peripheral) is not the only method used to detect central fatigue. Alternative methods include (i) superimposing a train of stimuli, *i.e.* central activation ratio [15,16,23], (ii) comparing the MVC response to the force evoked by high-frequency tetanus [14] or (iii) examining the change in maximal EMG response (*e.g.* root mean square, RMS) during voluntary contractions, normalized to maximal M-wave, *i.e.* EMG response to a single stimulus. This $\text{RMS} \cdot \text{M}^{-1}$ index is less reproducible than other methods but allows the examination of modified activation (maximal EMG activity) in the individual muscles of a muscle group, a measure that is not feasible with any other technique based on force measurement. For instance, $\text{RMS} \cdot \text{M}^{-1}$ of the *vastuslateralis*, *vastusmedialis* and *rectus femoris* can be measured while only %VA of knee extensors may be quantified. In addition, EMG measurements may represent the only way to assess central changes during ballistic contractions. A limit of all these techniques is that they require a MVC which may be problematic with patients or subjects unfamiliar with maximal contractions.

To investigate changes at the spinal level with fatigue, different techniques have been used: Hoffmann reflex (H-reflex), cervicomedullary motor-evoked potentials (CMEP) or F-waves. Because (i) afferents and alpha motoneurons are modulated by presynaptic mechanisms that may change with fatigue (*e.g.* from group III and IV afferent fibers) and (ii) F-waves test only a small portion of the alpha motoneurons pool [26], CMEPs have recently been popularized to detect deteriorated motoneuronal excitability with fatigue since they are not subject to pre-synaptic inhibition. CMEPs must be normalized to M-wave responses to account for any peripheral alteration of the EMG signal, particularly during fatigue studies since M-wave properties are influenced by the type of fatigue and differ between muscles.

It is tempting to consider the fact that EMG levels at the end of a sustained exhausting task remain below maximal EMG as an index of central fatigue. However, the relation between surface EMG amplitude and muscle force varies during fatiguing contractions meaning the neural drive cannot be reliably estimated from EMG amplitude during fatiguing contractions [3].

In conclusion, electrical and magnetic stimulation are extensively used in research to measure alterations in neuromuscular function with fatigue; however, they are still not common in clinical practice. One reason is likely that analysis of the force and EMG signals measured either during the test or pre/post the exhausting exercise exceeds time availability; thus, physicians are more prone to assess patients' perceptions of fatigue. We believe that these techniques can help to non-invasively investigate central and peripheral origins of fatigue (Fig. 1) so that clinicians should be encouraged to use them in order to better assess

their patients, particularly their resistance to fatigue in their daily life. Clinical use would be aided by a standardized test to measure patients' fatigability.

4. Conflict of interest

None.

References

- [1] Polkey MI, Kyroussis D, Hammegard CH, et al. Quadriceps strength and fatigue assessed by magnetic stimulation of the femoral nerve in man. *Muscle Nerve* 1996;19:549–55.
- [2] Taylor JL, Butler JE, Allen GM, Gandevia SC. Changes in motor cortical excitability during human muscle fatigue. *J Physiol* 1996;490(Pt 2):519–28.
- [3] Enoka RM. Muscle fatigue from motor units to clinical symptoms. *J Biomech* 2012;45:427–33.
- [4] Feasson L, Camdessanche JP, El Mandhi L, Calmels P, Millet GY. Fatigue and neuromuscular diseases. *Ann Readapt Med Phys* 2006;49:289–300, 375–284.
- [5] Verges S, Maffiuletti NA, Kerhervé H, et al. Comparison of electrical and magnetic stimulations to assess quadriceps muscle function. *J Appl Physiol* 2009;106:701–10.
- [6] Tomazin K, Verges S, Decorte N, et al. Fat tissue alters quadriceps response to femoral nerve magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2011;122:842–7.
- [7] Todd G, Taylor JL, Gandevia SC. Measurement of voluntary activation of fresh and fatigued human muscles using transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 2003;551:661–71.
- [8] Place N, Maffiuletti NA, Martin A, Lepers R. Assessment of the reliability of central and peripheral fatigue after sustained maximal voluntary contraction of the quadriceps muscle. *Muscle Nerve* 2007;35:486–95.
- [9] Edwards RH, Hill DK, Jones DA, Merton PA. Fatigue of long duration in human skeletal muscle after exercise. *J Physiol* 1977;272:769–78.
- [10] Bruton JD, Place N, Yamada T, et al. Reactive oxygen species and fatigue-induced prolonged low-frequency force depression in skeletal muscle fibres of rats, mice and SOD2 overexpressing mice. *J Physiol* 2008;586:175–84.
- [11] Hill CA, Thompson MW, Ruell PA, Thom JM, White MJ. Sarcoplasmic reticulum function and muscle contractile character following fatiguing exercise in humans. *J Physiol* 2001;531:871–8.
- [12] Corona BT, Balog EM, Doyle JA, et al. Junctophilin damage contributes to early strength deficits and EC coupling failure after eccentric contractions. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010;298: C365–76.
- [13] Bigland-Ritchie B. EMG and fatigue of human voluntary and stimulated contractions. *Ciba Found Symp* 1981;82:130–56.
- [14] Millet GY, Martin V, Lattier G, Ballay Y. Mechanisms contributing to knee extensor strength loss after prolonged running exercise. *J Appl Physiol* 2003;94:193–8.
- [15] Martin V, Kerhervé H, Messonnier LA, et al. Central and peripheral contributions to neuromuscular fatigue induced by a 24-h treadmill run. *J Appl Physiol* 2010;108:1224–33.
- [16] Bigland-Ritchie B, Jones DA, Hosking GP, Edwards RH. Central and peripheral fatigue in sustained maximum voluntary contractions of human quadriceps muscle. *Clin Sci Mol Med* 1978;54:609–14.
- [17] Martin V, Millet GY, Martin A, Deley G, Lattier G. Assessment of low-frequency fatigue with two methods of electrical stimulation. *J Appl Physiol* 2004;97:1923–9.
- [18] Vallier JM, Gruet M, Mely L, Pensini M, Brisswalter J. Neuromuscular fatigue after maximal exercise in patients with cystic fibrosis. *J Electromyogr Kinesiol*, in press.

- [19] Swallow EB, Gosker HR, Ward KA, et al. A novel technique for nonvolitional assessment of quadriceps muscle endurance in humans. *J Appl Physiol* 2007;103:739–46.
- [20] Allen D, Westerblad H. What limits exercise during high-intensity aerobic exercise? *Eur J Appl Physiol* 2010;110:661–2 [author reply 663–664].
- [21] Behm DG, St-Pierre DM, Perez D. Muscle inactivation: assessment of interpolated twitch technique. *J Appl Physiol* 1996;81: 2267–73.
- [22] de Haan A, Gerrits KH, de Ruiter CJ. Counterpoint: the interpolated twitch does not provide a valid measure of the voluntary activation of muscle. *J Appl Physiol* 2009;107:355–7.
- [23] Rutherford OM, Jones DA, Newham DJ. Clinical and experimental application of the percutaneous twitch superimposition technique for the study of human muscle activation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:1288–91.
- [24] Place N, Casartelli N, Glatthorn JF, Maffiuletti NA. Comparison of quadriceps inactivation between nerve and muscle stimulation. *Muscle Nerve* 2010;42:894–900.
- [25] Gandevia SC, Allen GM, Butler JE, Taylor JL. Supraspinal factors in human muscle fatigue: evidence for suboptimal output from the motor cortex. *J Physiol* 1996;490(Pt 2):529–36.
- [26] Taylor JL, Gandevia SC. Transcranial magnetic stimulation and human muscle fatigue. *Muscle Nerve* 2001;24:18–29.
- [27] Millet GY, Martin V, Martin A, Verges S. Electrical stimulation for testing neuromuscular function: from sport to pathology. *Eur J Appl Physiol* 2011;111:2489–500.

2. Commentaire autour de l'efficacité controversée de l'entraînement des muscles respiratoires.

L'entraînement des muscles respiratoires dans le cadre de la préparation d'athlètes ou dans le cadre du réentraînement à l'effort de patients reste à ce jour une thématique très controversée et a donné lieu à des discussions croisées entre des auteurs contre ([Patel et al., 2012](#)) ou pour ([McConnell, 2012](#)) la prescription du RMT. Nous avons choisi dans ce commentaire de mettre en lumière que les modalités d'entraînement et le phénotype des sujets jouent probablement un rôle clef dans le potentiel ergogénique du RMT, encourageant la poursuite des recherches sur ce sujet.

Commentaire dans:

CROSSTALK OPPOSING VIEW: RESPIRATORY MUSCLE TRAINING DOES/DOES NOT IMPROVE EXERCISE TOLERANCE.

McConnell & PATEL.

Journal of Physiology. 2012 (Sous presse)

Respiratory muscle training : How and who ?



Samuel Verges, Senior Scientist Damien Bachasson

HP2 Laboratory (U1042), INSERM & Joseph Fourier University, Grenoble, France

Many respiratory muscle training (RMT) studies have been conducted using a variety of protocols in various populations, leading to heterogeneous results. In athletes, contrasting results may result from the difficulty to conduct proper experimental study because of their intense and variable training regime that may interfere with the measurements and from the difficulty in measuring small performance changes in this population. RMT is an unusual exercise modality that can be easily performed not adequately to allow significant improvement in respiratory muscle and exercise performances. Compared to other types of muscular (e.g. locomotor) training, RMT can be considered to be at its infancy since little information is available about optimal intensity, session duration or combination of strength and endurance training (Illi et al., 2012). Therefore, inappropriate or suboptimal RMT modalities probably contribute to the heterogeneous results regarding RMT effects. Furthermore, performing RMT alone or in conjunction with standard training or clinical management is probably not beneficial for all athletes or patients, depending in particular on individual exercise limiting factors. We showed that healthy subjects exhibiting exercise-induced diaphragm fatigue before training had larger increase in exercise endurance after RMT than other subjects (Verges et al., 2007). In COPD, the presence of exercise-induced quadriceps fatigue is determinant regarding the effect of pulmonary rehabilitation (Burtin et al., 2012). Hence, not all athletes or patients may benefit from RMT and more studies are needed to determine characteristics able to distinguish those who could benefit the most from RMT alone and in combination with other interventions.

Burtin C, Saey D, Saglam M, Langer D, Gosselink R, Janssens W, Decramer M, Maltais F & Troosters T. (2012). Effectiveness of exercise training in patients with COPD: the role of muscle fatigue. *Eur Respir J* 40, 338–344. Illi SK, Held U, Frank I & Spengler CM. (2012). Effect of respiratory muscle training on exercise performance in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine* (Auckland, NZ) 42, 707–724. Verges S, Lenherr O, Haner AC, Schulz C & Spengler CM. (2007). Increased fatigue resistance of respiratory muscles during exercise after respiratory muscle endurance training. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292, R1246–1253.

3.2 SF-36

Nom : Prénom : Date :

1.- En général, diriez-vous que votre santé est : (cocher ce que vous ressentez)

Excellente Très bonne Bonne Satisfaisante Mauvaise
☐ ☐ ☐ ☐ ☐

2.- Par comparaison avec il y a un an, que diriez-vous sur votre santé aujourd'hui ?

Bien meilleure qu'il y a un an ☐
 Un peu meilleure qu'il y a un an ☐
 A peu près comme il y a un an ☐
 Un peu moins bonne qu'il y a un an ☐
 Pire qu'il y a un an ☐

3.- vous pourriez vous livrer aux activités suivantes le même jour. Est-ce que votre état de santé vous impose des limites dans ces activités ? Si oui, dans quelle mesure ?

	Oui, très limité	oui, plutôt limité	pas limité du tout
Activités intenses : courir, soulever des objets lourds, faire du sport.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Activités modérées : déplacer une table, passer l'aspirateur.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Soulever et transporter les achats d'alimentation.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Monter plusieurs étages à la suite.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Monter un seul étage.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous agenouiller, vous accroupir ou vous pencher très bas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marcher plus d'un kilomètre et demi.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marcher plus de 500 mètres.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marcher seulement 100 mètres.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prendre un bain, une douche ou vous habiller.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4.- Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu l'une des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes, du fait de votre santé ?

	oui	non
Limitier le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Faire moins de choses que vous ne l'espériez ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trouver des limites au type de travail ou d'activités possibles ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arriver à tout faire, mais au prix d'un effort	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5.- Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes parce que vous étiez déprimé ou anxieux ?

	oui	non
Limitier le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Faire moins de choses que vous ne l'espériez ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ces activités n'ont pas été accomplies aussi soigneusement que d'habitude?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6.- Au cours des 4 dernières semaines, dans quelle mesure est-ce que votre état physique ou mental ont perturbé vos relations avec la famille, les amis, les voisins ou d'autres groupes ?

Pas du tout Très peu Assez fortement Enormément
☐ ☐ ☐ ☐

7.- Avez-vous enduré des souffrances physiques au cours des 4 dernières semaines ?

Pas du tout Très peu Assez fortement Enormément
☐ ☐ ☐ ☐

8.- Au cours des 4 dernières semaines, la douleur a-t-elle gêné vos activités usuelles ?

Pas du tout Un peu Modérément Assez fortement Enormément
☐ ☐ ☐ ☐ ☐

9.- Ces 9 questions concernent ce qui s'est passé au cours de ces dernières 4 semaines. Pour chaque question, donnez la réponse qui se rapproche le plus de ce que vous avez ressenti. Comment vous sentiez-vous au cours de ces 4 semaines :

	Tout le temps	Très souvent	Parfois	Peu souvent	Jamais
vous sentiez-vous très enthousiaste ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
étiez-vous très nerveux ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
étiez-vous si triste que rien ne pouvait vous égayer ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
vous sentiez-vous au calme, en paix ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
aviez-vous beaucoup d'énergie ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
étiez-vous triste et maussade ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
aviez-vous l'impression d'être épuisé(e) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
étiez-vous quelqu'un d'heureux ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
vous êtes-vous senti fatigué(e) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10.- Au cours des 4 dernières semaines, votre état physique ou mental a-t-il gêné vos activités sociales comme des visites aux amis, à la famille, etc ?

Tout le temps Très souvent Parfois Peu souvent Jamais
☐ ☐ ☐ ☐ ☐

11.- Ces affirmations sont-elles vraies ou fausses dans votre cas ?

	Tout à fait vrai	Assez vrai	Ne sais pas	Plutôt faux	Faux
a. il me semble que je tombe malade plus facilement que d'autres.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ma santé est aussi bonne que celle des gens que je connais.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. je m'attends à ce que mon état de santé s'aggrave.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. mon état de santé est excellent.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Merci d'avoir répondu à ce questionnaire

3.4 « Pain catastrophizing scale »

Echelle de perception des émotions associées à la douleur

Chacun vit des situations douloureuses à certains moments dans sa vie. De telles expériences peuvent inclure des maux de tête, des maux de dents, des douleurs musculaires ou articulaires. Toute personne peut être exposée à des situations qui peuvent entraîner des douleurs comme la maladie, les accidents, les interventions dentaires ou chirurgicales.

Nous sommes intéressés à connaître les pensées et émotions - ainsi que leur intensité - que vous avez lorsque vous avez mal.

Voici dix-sept (17) énoncés décrivant différentes pensées et émotions qui peuvent être associées à la douleur. À l'aide du tableau suivant, indiquez sur la ligne, le degré auquel correspondent ces pensées et émotions lorsque vous avez mal.

	Pas du tout	A un faible degré	A un degré modéré	A un degré élevé	Tout le temps
1. je me préoccupe tout le temps si la douleur va cesser					
2. j'ai le sentiment que je ne peux pas fonctionner					
3. c'est terrible et je pense que ça n'ira jamais mieux					
4. c'est affreux et j'ai le sentiment que ça me dépasse					
5. j'ai le sentiment que je ne peux plus l'endurer					
6. j'ai peur que la douleur empire					
7. je n'arrête pas de penser à d'autres situations douloureuses					
8. je veux avec anxiété que la douleur s'en aille					
9. je ne peux pas la chasser de mon esprit					
10. je n'arrête pas de penser à comment ça fait mal					
11. je n'arrête pas de penser à quel point je veux que la douleur cesse					
12. il n'y a rien que je puisse faire pour réduire l'intensité de la douleur					
13. je me demande si quelque chose de plus sérieux peut survenir					
14. je ne peux pas m'empêcher d'envisager que le pire scénario puisse survenir					
15. je pourrais finir paralysé(e) ou devenir de plus en plus invalide					
16. je ne pourrai plus travailler et subvenir à mes besoins ou à ceux de mes proches					
17. et si elle devient plus sévère, je ne pourrai plus fonctionner normalement					

Cotation de l'échelle de catastrophisme :

Global : échelle de Likert de 0 à 4 score maximal 52, seuil de positivité 32 (réf. Sullivan 1995 Pssychol Assessment)

Sous-échelles :

- Rumination : Item 8 à 11
- Amplification Items 6,7 et 13
- Impuissance : Items 1 à 5 et 12
- Tendance au pire scénario (PCS+) : Item 14 à 17

3.5 « Fibromyalgia impact questionnaire »

FIQ Questionnaire d'Impact de la Fibromyalgie

Les questions qui suivent ont pour objectif de mesurer les conséquences de votre Fibromyalgie sur votre santé. Les réponses que vous fournirez à ce questionnaire nous permettront de mieux connaître l'impact de cette maladie sur votre vie de tous les jours.

Merci de bien vouloir répondre à toutes les questions :

- soit en mettant une simple croix X dans la case correspondant à la réponse choisie. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.
- soit en indiquant d'un trait l'endroit où vous vous situez entre deux positions extrêmes, comme dans l'exemple ci-dessous :

Aucune douleur

Douleurs très importantes

1. ETES-VOUS CAPABLE DE :

Mettez une simple croix X dans la case qui correspond à votre choix (une par ligne)

	Toujours 0	La plupart du temps 1	De temps en temps 2	Jamais 3
Faire les courses				
Faire la lessive en machine				
Faire à manger				
Faire la vaisselle à la main				
Passer l'aspirateur				
Faire les lits				
Marcher plusieurs centaines de mètres				
Aller voir des amis ou de la famille				
Faire du jardinage				
Conduire une voiture				

2. AU COURS DES 7 DERNIERS JOURS

- Combien de jours vous êtes-vous senti(e) bien ?

Mettez une simple croix X dans la case qui correspond à votre choix

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7
 Si vous n'avez pas d'activité professionnelle, passez à la question 5

- Combien de journées de travail avez-vous manqué à cause de votre Fibromyalgie ?

Mettez une simple croix X dans la case qui correspond à votre choix

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7

- Les jours où vous avez travaillé, les douleurs ou d'autres problèmes liés à votre fibromyalgie vous ont-ils gêné(e) dans votre travail ?

Indiquez, d'un trait l'endroit où vous vous situez, entre les deux positions extrêmes

Aucune gêne

Gêne très importante

- Avez-vous eu des douleurs ?

Indiquez, d'un trait l'endroit où vous vous situez, entre les deux positions extrêmes

Aucune douleur

Douleurs très fortes

- Avez-vous été fatigué(e) ?

Indiquez, d'un trait l'endroit où vous vous situez, entre les deux positions extrêmes

Pas du tout fatigué(e)

Extrêmement fatigué(e)

- Comment vous êtes-vous senti(e) le matin au réveil ?

Indiquez, d'un trait l'endroit où vous vous situez, entre les deux positions extrêmes

Tout à fait reposé(e) au réveil

Extrêmement fatigué(e) au réveil

- Vous êtes-vous senti(e) raide ?

Indiquez, d'un trait l'endroit où vous vous situez, entre les deux positions extrêmes

Pas du tout raide

Extrêmement raide

- Vous êtes-vous senti(e) tendu(e) ou inquiet(e) ?

Indiquez, d'un trait l'endroit où vous vous situez, entre les deux positions extrêmes

Pas du tout tendu(e)

Extrêmement tendu(e)

- Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e) ?

Indiquez, d'un trait l'endroit où vous vous situez, entre les deux positions extrêmes

Pas du tout déprimé(e)

Extrêmement déprimé(e)

Liste des figures

Figure 1. Sites et causes potentiels de fatigue (d'après Edwards et al. (1981)). Se référer au texte pour plus de détails.....	17
Figure 2. Enveloppe typique de la force évoquée par des stimulations répétées chez la souris au cours du temps: potentiation, plateau, fatigue (d'après (Chiu et al., 2011))......	21
Figure 3. Principaux principes de l'évaluation de la fonction neuromusculaire par stimulation des nerfs périphériques : CMV, stimulation surimposée puis stimulation potentiée. Se référer au texte pour plus de précisions.	25
Figure 4. Biopsie musculaire d'un patient porteur d'une dystrophie myotonique avant (A) et après un programme d'entraînement aérobie de 12 semaines (B) (Orngreen et al., 2005).	31
Figure 5. Le métaboréflexe respiratoire (d'après Dempsey et al. (2006)). Se référer au texte ci-dessus.	41
Figure 6. Technique de mesure des plis cutanés (<i>Maton, 2008</i>).	54
Figure 7. Relation entre la force isométrique du quadriceps et sa surface de section (CSA) dans une population de sujets, de patients porteurs de BPCO. Dans un sous-groupe de patients BPCO ayant reçu une corticothérapie au long cours. On observe que certains d'entre eux présentent un ratio Force/CSA inférieure aux valeurs obtenues dans le groupe sain témoignant d'une altération des qualités intrinsèques musculaire (Bernard et al., 1998).....	55
Figure 8. Estimation du volume musculaire du quadriceps selon Jones et Pearson. Se référer au texte ci-dessus.	56
Figure 9. Volumes pulmonaires statiques mesurés au cours d'une spirométrie (Miller et al., 2005).....	58
Figure 10. Courbes débit/volume, normale (A.) et chez un patient BPCO (B.) souffrant d'une obstruction bronchique sévère (Miller et al., 2005).	58
Figure 11. Patient au cours d'une EFX.	62
Figure 12. Volumes pulmonaires opérationnels évalués par des mesures répétées de la capacité inspiratoire (IC), du au cours d'une EFX incrémentale chez un sujet normal et chez un BPCO (O'Donnell and Webb, 2008).....	62
Figure 13. Vue d'ensemble du dispositif expérimental. Se référer au texte.	64

Figure 14. Vérification de la supramaximalité de la stimulation chez un sujet en étudiant l'amplitude de la secousse évoquée (Tw) et l'amplitude de l'onde M associée à des intensités décroissantes de stimulation.	65
Figure 15. Evolution de Tw_p et de l'onde M au cours du QIF test.	68
Figure 16. Vue d'ensemble du QIF test. Se référer au texte.	68
Figure 17. Sujet réalisant successivement une manœuvre d'inspiration maximale, une manœuvre d'expiration maximale et une manœuvre de reniflement maximale.	71
Figure 18. Série de sniffs mesurées en pression nasale (cmH_2O).	71
Figure 19. Schéma du dispositif expérimental. Se référer au texte.	73
Figure 20. P_{oes} , P_{ga} et P_{di} lors d'une série de trois manœuvres d'inspiration maximale suivies de trois stimulations magnétiques cervicales des nerfs phréniques.	73
Figure 21. Le Spirotiger®.	75
Figure 22. Séance de Spirotiger® réalisée par un patient BPCO.	75
Figure 23. Consommation maximale d'oxygène ($VO_{2,max}$) au cours d'une EFX sur vélo et réponse évoqué du quadriceps (Tw_p) au cours du QIF de test dans une population d'hommes de moins de 40 ans avec des niveaux d'entraînement variés.	246

Liste des abréviations

[La] _{max}	Concentration sanguine en lactate maximale
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CMT	Maladie de Charcot-Marie-Tooth
CMV (ou MVC)	Contraction maximale volontaire
CRQ	Questionnaire pour les patients porteurs d'une pathologie respiratoire chronique, « chronic respiratory questionnaire »
CSA	Surface de section musculaire, ou « cross section area »
CV _{TE}	Erreur typique exprimé en coefficient de variation
Db ₁₀	Doublet à 10Hz potentié
Db _{10:100}	Ratio du doublet potentié à 10Hz sur le doublet potentié à 100Hz
Db ₁₀₀	Doublet à 100Hz potentié
Db _{100,s}	Doublet à 100Hz surimposé
ECG	Electrocardiogramme
EELV	Volume pulmonaire de fin d'expiration
EFR	Exploration fonctionnelle respiratoire
EFX	Exploration fonctionnelle à l'exercice
EILV	Volume pulmonaire de fin d'inspiration
EMG	Electromyographie
ERV (ou VRE)	Volume de réserve expiratoire
EVA	Echelle visuelle analogique
EVA (ou VAS)	Echelle visuelle analogique
Exh	Epuisement, « exhaustion »
FIQ	Questionnaire d'impact du syndrome fibromyalgique
FMS	Syndrome fibromyalgique
FMV	Force maximale volontaire
FNMS	Stimulation magnétique du nerf fémoral, « femoral nerve magnetic stimulation »
FRC (ou CRF)	Capacité résiduelle fonctionnelle
FSH (ou FSHD)	Dystrophie fascioscapulo humérale
HR	Fréquence cardiaque « heart rate »
HR _{max}	Fréquence cardiaque maximale
IC (ou CI)	Capacité inspiratoire
ICC	Coefficient de corrélation intraclasse
IMT	Entraînement des muscles inspiratoires, « inspiratory muscle training »
IRV (ou VRI)	Volume de réserve inspiratoire
ITT	Technique de la secousse interpolée, « Interpolation twitch technique »
M _{ampl}	Amplitude l'onde M
M _{duration}	Durée l'onde M
MEP	Pression expiratoire maximale, « maximal expiratory pressure »
MIP	Pression inspiratoire maximale, « maximal inspiratory pressure »
MRFD	Vitesse maximale de contraction
MRFR	Vitesse maximale de relaxation
MVV _{12s}	Ventilation maximale volontaire sur 12 s
NMF	Fonction neuromusculaire, « Neuromuscular function »
PA	Potentiel d'action
PaCO ₂	Pression artérielle partielle en CO ₂
PaO ₂	Pression partielle de l'O ₂ dans le sang artériel
PCS	Echelle de catastrophisme de la douleur, « pain catastrophizing scale »
P _{di}	Pression transdiaphragmatique
P _{di,tw}	Pression transdiaphragmatique par stimulation magnétique cervicale des nerfs phréniques
PetCO ₂	Pression partielle en CO ₂ en fin d'expiration
P _{ga}	Pression gastrique
P _{ga,tw}	Pression gastrique évoqué par stimulation magnétique des racines nerveuse thoraciques
P _{æs}	Pression œsophagienne
P _{æs,tw}	Pression œsophagienne par stimulation magnétique cervicale des nerfs phréniques
QIF test	Test de fatigue intermittent du quadriceps, « Quadriceps intermittent fatigue test »

Q_{tw}	Force évoquée du quadriceps en réponse à une stimulation magnétique du nerf fémoral
RER	Quotient respiratoire, « respiratory exchange ratio »
RMET	Entraînement des muscles respiratoires en endurance, « respiratory muscle endurance training »
RMS	moyenne du carré des écarts, « root mean square »
RMT	Entraînement des muscles respiratoires, « respiratory muscle training »
RPE	Degré d'effort perçu, « rate of perceived exertion »
rTMS	Stimulation magnétique transcranienne répétitive
RV (ou VR)	Volume résiduel
SNIP	Pression maximal inspiratoire nasale lors d'un reniflement, « Sniff nasal-inspiratory pressure ».
SpO ₂	Saturation artérielle en oxygène par oxymétrie pulsée
TGC (ou VGT)	Volume de gaz intrathoracique
TLC (ou CPT)	Capacité pulmonaire totale
TM6	Test de marche 6 min
TMS	Stimulation magnétique transcranienne
Tw	Secousse évoqué, Twitch
Tw _p	Twitch potentiée
Tw _s	Twitch surimposée
Tw _u	Twitch non potentiée
VA	Activation volontaire
VC (ou CV)	Capacité vitale
VE	Ventilation minute
VL,	Vaste latéral du quadriceps, « vastus lateralis »
VO _{2,peak}	Consommation d'oxygène pic
VT	Volume courant
W _{peak}	Puissance pic aérobie

Abstract: Strength loss and enhanced neuromuscular fatigue are major contributing factors of decreased functional capacities, reduction of exercise capacity and prognosis in patients with various chronic diseases. These alterations can rely upon primary impairments of neuromuscular function and/or secondary impairments caused for instance by a decreased spontaneous physical activity promoted by a chronic disease. Consequently, muscle weakness and enhanced fatigability are frequently reported symptoms in neuromuscular diseases (inherited or noninherited myopathies/neuropathies), cardiovascular (chronic cardiac failure) and respiratory diseases (chronic obstructive pulmonary disease (COPD)) and idiopathic painful syndromes associated with alteration of nociception (fibromyalgia syndrome).

The development of reliable and well-tolerated evaluation of muscle strength and fatigue is critical to understand the physiopathology of the diseases and to provide relevant outcomes for both observational and interventional studies. Artificially stimulation has been recognized as a valuable tool for noninvasive assessments of neuromuscular function at rest and during exercise. In particular, magnetic stimulation showed interesting skills to assess both peripheral and respiratory muscles in the clinical field.

During this work, we developed tools to assess muscle strength, endurance and fatigue using magnetic neurostimulation and exercise protocols usable in patients. We studied its reliability in healthy subjects and patients and its ability to detect differences related to sex, age and training status. Then we used these procedures in neuromuscular diseases and fibromyalgia syndrome to address the impact of alterations of neuromuscular function on symptoms, exercise capacity and quality of life. In COPD patients, we assessed respiratory and locomotor muscle fatigue and studied the relationship between these phenomena and how they impact on exercise response and perceived symptoms. In these patients, we also assessed the combined effects of locomotor and respiratory muscle training on these variables.

Keywords: *muscle; strength; fatigue; endurance; magnetic stimulation; chronic diseases; neuromuscular diseases; COPD; fibromyalgia syndrome; Facioscapulohumeral dystrophy; Charcot-Marie-Tooth disease.*

Résumé : La diminution de la force et l'exacerbation de la fatigue neuromusculaire sont fortement impliquées dans l'altération des capacités fonctionnelles, de la tolérance à l'effort et du pronostic de patients porteurs de pathologies chroniques variées. Ces altérations peuvent trouver leurs origines dans des atteintes primaires de la fonction neuromusculaire et/ou des atteintes secondaires causées, par exemple, par une diminution de l'activité spontanée favorisée par une pathologie chronique. Ainsi, la faiblesse et une exacerbation de la fatigabilité musculaire sont des symptômes très fréquemment rapportés dans les maladies neuromusculaires (myopathies/neuropathies d'origine génétique ou acquise) ainsi que les pathologies impliquant le système cardiovasculaire (insuffisance cardiaque) et/ou respiratoire (broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)). Ces symptômes sont aussi fréquemment associés aux syndromes idiopathiques de douleurs chroniques accompagnées d'anomalies de la nociception (syndrome fibromyalgique).

Le développement d'outils d'évaluation bien tolérés et fiables est d'une importance cruciale pour approfondir la compréhension des mécanismes physiopathologiques et pour disposer de critères de jugement de qualité dans le cadre d'études observationnelles et interventionnelles. Dans ce contexte, la stimulation artificielle s'est révélée être un outil performant pour évaluer *in situ* la fonction musculaire chez l'humain au repos et au cours de l'exercice. Plus spécifiquement, la stimulation magnétique des troncs nerveux périphériques a montré des prédispositions intéressantes en termes de tolérance pour l'évaluation de la fonction des muscles locomoteurs et respiratoires chez les patients.

Au cours de ce travail, nous avons développé des outils d'évaluation de la force, de l'endurance et de la fatigue neuromusculaire en utilisant la neurostimulation magnétique et des protocoles d'exercice applicables chez le patient. Nous avons étudié leurs reproductibilités chez le sujet sain et chez le patient ainsi que leurs capacités à détecter des différences liées au sexe, à l'âge et au statut d'entraînement. Dans un second temps, nous avons appliqué nos évaluations dans le cadre de maladies neuromusculaires et de syndromes douloureux chroniques afin d'évaluer l'impact des altérations de la fonction neuromusculaire sur les symptômes, la tolérance à l'effort et la qualité de vie. Chez le patient BPCO, nous avons étudié les phénomènes de fatigue des muscles respiratoires et locomoteurs, leur impact sur la réponse à l'effort ainsi que leurs relations entre eux et avec les symptômes perçus. Chez ces patients, nous avons recherché les effets d'une prise en charge combinant un entraînement des muscles locomoteurs et un entraînement des muscles respiratoires sur ces paramètres.

Mots clefs : *muscle ; force ; fatigue ; endurance ; stimulation magnétique ; pathologies chroniques ; maladies neuromusculaires ; BPCO ; syndrome fibromyalgique ; fibromyalgie ; Dystrophie facio-scapulo-humérale ; Maladie de Charcot-Marie-Tooth.*